

和白ヶ丘レディースクリニック
藤市立病院
澗レディースクリニック
澁江産科婦人科
獨協医科大学病院
蕙愛レディースクリニック
高杉レディースクリニック

判読不能 2施設
匿名 13施設

妊娠関連の悪性腫瘍に関する研究（報告書）

研究協力者 須藤 保 兵庫県立がんセンター研究部・婦人科 医師

目的：平成 20 年、1 年間に取り扱った妊娠中および分娩後 5 ヶ月以内の悪性腫瘍を全国調査する。

背景：妊産婦死亡の原因として、直接産科的死亡原因、すなわち出血、塞栓、妊娠高血圧症候群などが減少していく中で、相対的に間接産科的死亡原因が重要となっている。妊産婦の高齢化とも相まって、悪性腫瘍の合併は、妊産婦死亡の主要原因となっているのではと疑われる。これまでの文献では、妊娠関連の悪性腫瘍は、発見が遅れ、そのため同年齢の女性における予後と比較すると悪いとされる。しかし、わが国において全国的な調査は、これまで行われたことが無い。欧米において妊娠合併悪性腫瘍として多いとされる悪性黒色腫や白血病などが比較的少ないわが国において、今回の調査を行うことは今後妊産婦の死亡を減少させるために意義あることと思われる。また、偶然に妊娠中に発症したと考えられる例や、妊娠のために発見が遅れた可能性がある例など、間接産科的死亡の範疇に入る例を今後識別していくためにも本研究は意義がある。さらに妊婦健診を悪性腫瘍早期発見の機会とするために、どのような健診体制を取るかという問題も提言されうる可能性がある。

方法：

（1）調査対象

- ① 平成 20 年 1 月～12 月までの妊娠に合併した悪性腫瘍例
- ② 平成 20 年までに発症し、平成 20 年 1 月～12 月までに管理した妊婦例（担癌にて妊娠例）
- ③ 平成 20 年 1 月～12 月までに管理した分娩後 5 ヶ月以内の悪性腫瘍合併産褥例

（2）調査方法：アンケート方法

ホームページを開設し、まず症例があるか否かを聞き、さらに詳細調査の協力をお願いする、2 段方式。

（3）アンケート送付対象施設：日本産科婦人科学会研修施設ならびに全国がんセンターを対象として行い 228 例の回答を得た。

結果

(1) 妊娠に合併した悪性腫瘍症例

解析可能であった225例のうち子宮頸がんが162例(72%)と最も多く、卵巣がん16例(7%)、乳がん14例(6%)の順となった。(図1)

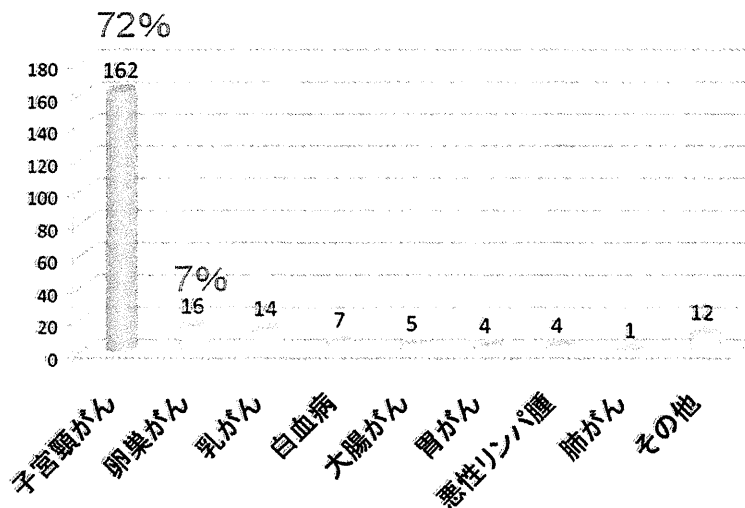


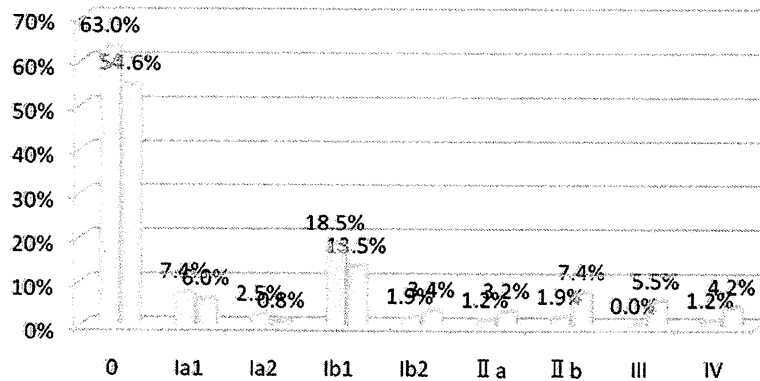
図1: 妊娠に合併した悪性腫瘍(225例)

子宮頸がんが72%と最も頻度が高く卵巣がん、乳がんの順となった。婦人科悪性腫瘍で約80%を占めていた。

(2) 子宮頸がん合併妊娠の進行期別比較

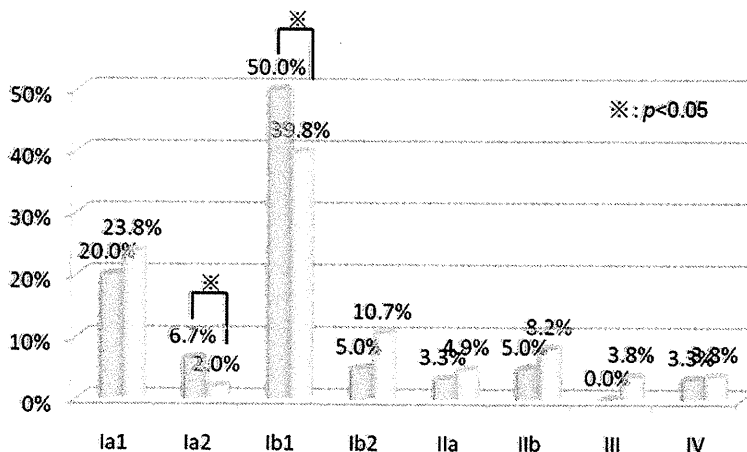
もっとも症例が多かった子宮頸がんについて解析を進めた。非妊娠例がほとんどと考えられる日本産婦人科学会統計(2009年)を一般例として比較することで、進行期に違いがあるかを検討した。まず子宮頸がん合併妊娠と全年齢での比較では特に期別での発生頻度に有意な差は認めなかった(図2A)。しかし生殖活動が最も高いと考えられる20歳から39歳を対象とした日本産婦人科学会統計(2009年)との比較では、妊娠中において子宮全摘が不可避である浸潤がん(※)Ia2期、Ib1期の発生頻度が有意に高いことが分かった(図2B)。

(※) 浸潤性子宮頸がん: 子宮頸がんは上皮から発生し進展していくにつれて間質へ浸潤していく。間質に浸潤したがんを浸潤性子宮頸がんという。



妊娠(+)
一般(日産婦2009年統計全年齢)

図2A: 子宮頸がん合併妊娠(162例)の進行期分布
対照として全年齢における子宮頸がん進行期統計(2009年日本産婦人科学会)を使用した。各進行期別で有意な差は認めなかった。



※ 妊娠(+)
一般(20-39歳日産婦2009年統計)

図2B: 浸潤性子宮頸がん合併妊娠の進行期分布
対照として20歳から39歳における子宮頸がん進行期統計(2009年日本産婦人科学会)を使用した。妊娠症例ではIa2期、Ib1期の頻度が高い。

子宮頸がん合併妊娠の診断起点

子宮頸がん合併妊娠症例がどのように診断されたについて解析を行った。91%が妊婦健診時の初回頸部細胞診で異常が指摘されたものであった（図3）。

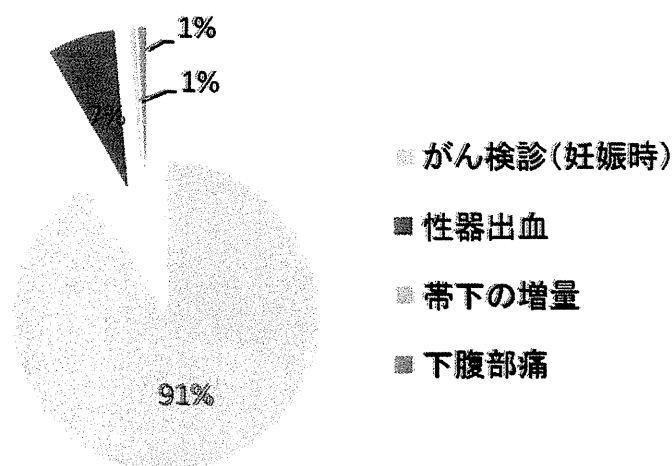


図3: 子宮頸がん合併妊娠における診断起点

91%が無症状で妊婦検診時の頸部細胞診で異常が検出されている。

(3) 子宮頸がん進行期と妊婦健診時の初回細胞診の結果との相関性について

子宮頸がん進行期(0期、Ia期、Ib期)と初回細胞診結果(パパニコロウ・クラス分類)を比較検討した。Ia期の7%が正常、57%がクラスIII、またIb期の9%が正常、31%がクラスIIIであった(図4)。この結果は妊娠において細胞診の診断が過小評価になっていることを意味している。

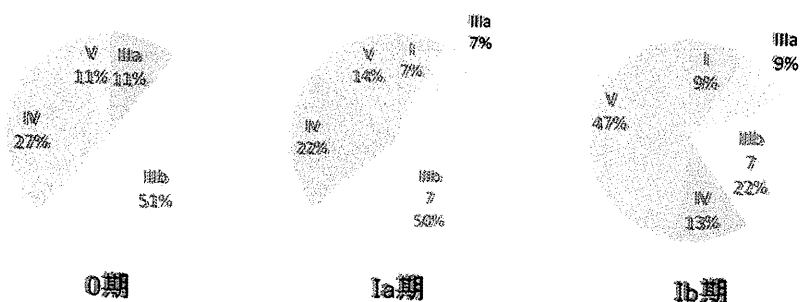


図4: 子宮頸がん進行期(0期、Ia期、Ib期)と頸部細胞診結果の比較

浸潤がんであるIa期の7%が正常、57%がクラスIII、またIb期の9%が正常、31%がクラスIIIであった。

(5) 子宮頸がん合併妊娠の病理組織型について

子宮頸がんには病理組織型上、大きく分けて扁平上皮がんと腺がんに分別される。浸潤例(Ia1期以上)で検討を行ったところ、77%が扁平上皮がん、14%が腺がん、その他9%であったが、この頻度は一般子宮頸がんの組織型の頻度(78%扁平上皮がん、18%腺がん、その他4%:2009年日本産婦人科学会統計)とほぼ同等であった。(図5)

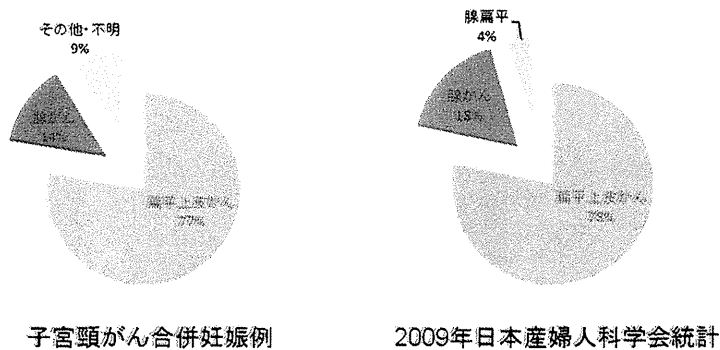


図5:子宮頸がん合併妊娠(浸潤性がんIa期以上60例)における組織型
浸潤がんにおける組織型の割合は一般の子宮頸がん(2009年日本産婦人科学会統計)と同様であった。

(6) 子宮頸がん合併妊娠症例の治療(子宮頸がん0期上皮内癌の場合)

子宮頸がん0期(上皮内癌 以下CIS)の治療は一般的な非妊娠時において単純子宮全摘術、妊孕能温存の場合は子宮頸部円錐切除術が推奨されている。今回当研究において子宮頸がん合併妊娠0期症例(63%:102例/162例)の治療方法ならびに治療開始の時期について検討した。図6に示すように全例に対して子宮頸部円錐切除術が施行されていたが、治療開始の時期については出産後が77%、妊娠中が23%の結果であった。妊娠中の円錐切除施行例の転帰であるが18例(78%)が満期産(37週以降42週未満)であり、早産例は2例(8.7%)認めているが、いずれも産科的適応による早期産であり、分娩形式も帝王切開術によるものであった。

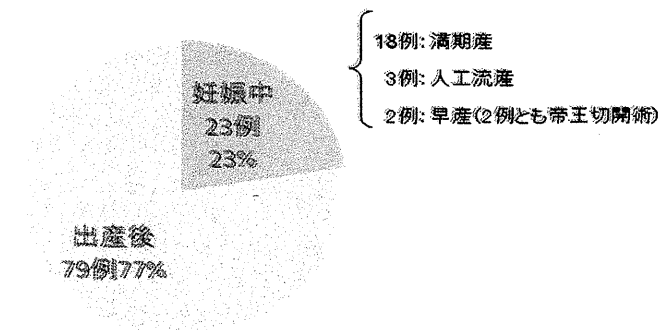


図6：子宮頸がん0期合併妊娠症例（102例）の治療（円錐切除術）開始時期

77%が出産後まで待機手術となっていた。また妊娠中の円錐切除例における早産例（2例）は頸管開大によるものではなく、産科的適応による急速遂娩（帝王切開術）であった。人工流産例は流産処置後に円錐切除術を施行したものである。

（7）子宮頸がん合併妊娠症例の治療（子宮頸がんI期の場合）

浸潤がんである子宮頸がんI期の治療は子宮全摘術（準広汎性～広汎性）が標準的な治療である。妊娠合併症例において妊娠継続が可能か、何週まで待機が可能かについてはいまだに一定した見解は得られていない。今回のアンケートにおいては症例も少なく、なおかつ症例毎の判断に委ねられているのが現状であった。

Ia期は15例（Ia1期：11例、Ia2期：4例）の報告があった。その妊娠の転帰については図7Aに示すように、12例（80%）で生児が得られていた。その内訳は7例（47%）で満期産での経膈分娩であり、5例（33%）で早期産を含む帝王切開術が選択されていた。また2例（13%）が人口妊娠中絶、1例（7%）が自然死産であった。自然死産は子宮がんとの関連性は指摘されていない。

Ib期では33例（Ib1期：30例、Ib2期：3例）の報告があった。その妊娠の転帰については図7Bに示すように、23例（63%）で生児が得られていた。その内訳は18例（55%）で帝王切開術、5例（15%）で満期産での経膈分娩が選択されており、人工妊娠中絶は10例（30%）であった。帝王切開術が施行された週数は31-33週が8例（8/18:44%）と最も多く、次いで28-30週が5例（5/18:28%）、37週以降が3例（3/18:17%）、34-36週が2例（2/18:11%）であり、中央値は32週であった。

A

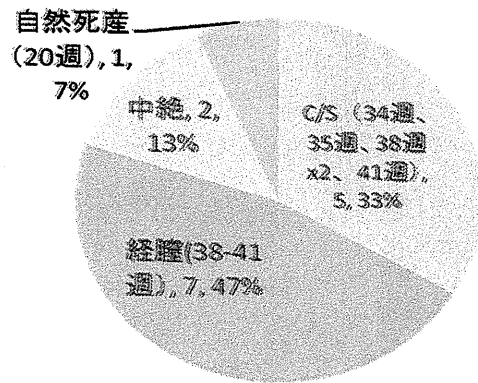


図7A：子宮頸がんIa期合併妊娠症例15例（Ia1期：11例 I a2期：4例）の妊娠転帰
12例（80%）において生児が得られている。（経産：経産分娩 C/S：帝王切開術）

B

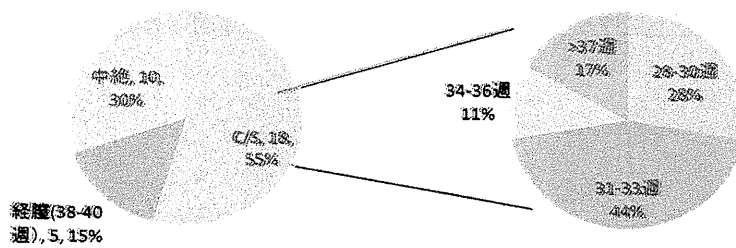


図7B：子宮頸がんIb期合併妊娠症例33例（Ib1：30例 Ib2：3例）の妊娠転帰
63%において生児が得られている。右図は帝王切開時の妊娠週数を示しており中央値は32週であった。（経産：経産分娩 C/S：帝王切開術）

考察

妊娠に合併する悪性腫瘍の頻度は厚生労働省の人口動態調査によると 1950 年代には初産時の平均年齢が 24.4 歳であり、出産時の平均年齢 35～39 歳が 8%、40～44 歳が 1.9%であったが、2011 年では初産時の平均年齢が 30.1 歳であり、出産時の平均年齢が 35～39 歳が 20.5%、40～44 歳が 3.2%となっており、実に 35～44 歳の比率が 2.4 倍になっている。

一方、悪性腫瘍の最大のリスクファクターは様々であるが、加齢あるいは高齢もその一つであることが知られている。したがって近年、妊産婦の高齢化とも相まって、悪性腫瘍の合併は、妊産婦死亡の主要原因となっていることが推察されるが、今まで妊娠に併発した悪性腫瘍に関する疫学的な研究はほとんどなされていなかった。

まず妊娠に合併した悪性腫瘍症例は 228 例報告され、解析可能であった 225 例のうち子宮頸がんが 162 例 (72%) と最も多い結果となった。次いで卵巣がん (16 例 : 7%)、乳がん (14 例 : 6%)、白血病 (7 例 : 3%) と続いた。これら上位 4 がん種は海外の報告でも同様で^{1,2}、他の悪性腫瘍に比べ若年者が多いためと考えられる。中でも子宮頸がんがもっとも多い理由として、子宮頸がんは他のがん種と異なり罹患する年齢が 20 代後半から増加しはじめ、35～39 歳にピークを迎えるが、その年齢層と妊娠年齢層がほぼ一致することによって考えられる。前述のように出産時の平均年齢が上昇するにつれ、今後この傾向は続くと予想される。また子宮頸がん、卵巣がんの婦人科悪性腫瘍のみで約 80%に達することから、妊婦健診が悪性腫瘍の発見のきっかけにもなることを産婦人科医は常に念頭に入れる必要がある。

本研究においては特に子宮頸がん合併妊娠に焦点を絞って、さらに解析を行った。がんの進展度を示す進行期分類 (FIGO 分類 : International Federation of Obstetrics & Gynecology) では図 2A に示したように比較対象例を全年齢にした場合、差は認めなかったが、比較対象例を生殖年齢に相当する 20～39 歳に限定した場合、Ia2 期、Ib1 期の頻度が有意に高いことが明らかとなった (図 2B)。一般女性に比べ妊娠を契機に頸部細胞診を受ける可能性が高まり、早期発見につながることを期待されるにも関わらず、早期浸潤がんの頻度が高い結果となっている。過去の研究報告から妊娠そのものによってがんの進展が増悪することはないとされており³、本研究結果の理由は不明であるが、妊娠前から定期的な子宮頸がん検診を受けることがきわめて重要であるということを示唆している。翻って我が国では、ハイリスク型 HPV (ヒトパピローマウイルス) に対するワクチン接種が普及しつつある一方で、20 歳以上の子宮がん検診の受診率は 32%と低値である (厚生労働省平成 22 年国民生活基礎調査)。子宮頸がんが女性の命だけでなく妊娠・出産の機会を奪うものであるが、がん検診による早期発見が可能な数少ないがんであり、そのような悲劇をことをさらに啓蒙する必要がある。

子宮頸がん進行期 (0 期、Ia 期、Ib 期) と細胞診結果 (パパニコロウ・クラス分類) を比較検討した。その結果は驚くべきもので、Ia 期の 64% (正常 : 7%、クラス III : 57%)、また Ib 期の実に 40% (正常 : 7%、クラス III : 31%) の症例において細胞診上、浸潤が

んを想定する結果ではなかった（図4）。妊娠時の細胞診は出血や感染を回避したいという handling error、また妊娠時の子宮頸部自体の変化（頸管粘液の増加など）、あるいは腔内酸性環境により reading error（過少あるいは過大評価）につながる可能性があることが知られており⁴⁵⁶、本結果はそれを反映していることが裏付けられた。したがって妊婦健診においても子宮頸部の肉眼的観察を慎重に行い、異常が検出された場合にはコルポスコピー下子宮頸部組織診を積極的に行う必要がある。

次に子宮頸がんの組織型について検討を行った。子宮頸がんは扁平上皮がんと腺がんに大別できるが、一般の子宮頸がん症例と比較したところ差は見られなかった（図5）。

妊娠中に子宮頸がんと診断された場合、妊娠そのものの継続の可否そして治療開始時期が大きな問題となる。そこで我々は子宮頸がん0期（上皮内がん）に加え、本研究にて妊娠中に頻度が高いことが明らかになった Ia 期、Ib 期における妊娠予後について検討を行った。

まず子宮頸がん0期は全例に対して円錐切除術が施行されていた。治療開始の時期については出産後が77%、妊娠中が23%の結果であった。円錐切除術には流産のリスクがあるため⁷⁸、浸潤がんが疑われない限り分娩終了まで待機できるとされている⁹。本アンケートでは妊娠中に円錐切除術を施行した理由は不明であるが、子宮頸がん0期症例には細胞診クラスVが11%含まれており浸潤がんも否定できない状況があったと推察される。妊娠中の円錐切除術施行例の転帰であるが18例（78%）が満期産（37週以降42週未満）であった。早産例は2例（8.7%）認めているが、いずれも産科的適応による早期産であり分娩形式も帝王切開術によるものであり、症例数が少ないながらも円錐切除術による流産は報告されなかった。

浸潤がんである子宮頸がんI期の治療は子宮全摘術（準広汎性～広汎性）が標準的な治療である。妊娠合併症例において妊娠継続が可能か、何週まで待機が可能かについては、①局所の進展度（進行期、腫瘍のサイズ）②リンパ節転移の有無 ③その時点での妊娠週数 ④組織型 の4つの要件が勘案されるが、いまだに一定した見解は得られておらず症例に応じた対応が必要とされている⁹。今回のアンケートにおいても症例数が少なく、なおかつ症例毎の判断に委ねられているのが現状であり一定の指針を得るものではなかった。

Ia 期は15例（Ia1期：11例、Ia2期：4例）の報告があった。その妊娠の転帰については図7Aに示すように、12例（80%）で生児が得られていた。その内訳は7例（47%：7/15例）で満期産での経膈分娩であり、5例（33%：5/15例）で早期産（34週、35週がそれぞれ1例ずつ）を含む帝王切開術によるものであった。また2例（13%）が人口妊娠中絶、1例（7%）が自然死産であった。自然死産と子宮がんとの関連性は指摘されていない。

一方、Ib 期では33例（Ib1期：30例、Ib2期：3例）の報告があり、23例（63%）で生児が得られていた。その内訳は18例（55%）で帝王切開術、5例（15%）で満期産での経膈分娩が選択されており、人工妊娠中絶は10例（30%）であった。帝王切開術が施行された週数は妊娠31-33週が8例（8/18:44%）と最も多く、次いで妊娠28-30週が5例（5/18:28%）、

妊娠 37 週以降が 3 例 (3/18:17%)、妊娠 34-36 週が 2 例 (2/18: 11%) であり、中央値は妊娠 32 週であった。今回のアンケートでは「どの週数でがんの診断が確定されたか」、「帝王切開術の適応について」、「浸潤がんを認識して分娩に至ったのか」、「産後に浸潤がんが診断されたのか」について不明な点が多くであり、今後の追加聞き取り調査が必要と考えられる。諸家の後方視的な研究報告によれば Ib 期の場合、平均 16 週間の待機であったという^{10 11 12}。また一般の子宮頸がんと同様、妊娠症例においてもリンパ節転移の有無が予後に影響すると報告されている^{13 14 15}。それらの報告をもとに、近年腹腔鏡下によりリンパ節転移の評価を行い、病理学的に転移陰性であれば胎児の成熟を待った上で治療開始が可能とする報告もある⁹。

本研究は平成 20 年の 1 年間に取り扱った妊娠中および分娩後 5 ヶ月以内の悪性腫瘍を対象とした。直接産科的死亡原因などが減少していく中で、妊産婦の高齢化とも相まって、悪性腫瘍の合併は今後大きな問題となってくると考えられる。本研究はアンケート方式であるため、発生頻度や予後に関する情報は少ない。過去の様々な症例報告によると妊娠関連の悪性腫瘍は発見が遅れ、そのため同年齢の女性における予後と比較すると悪いとされる。本研究からすでに 3 年以上が経過し、現時点での予後に関して追跡調査が必要であろう。

謝辞

本研究に対してご回答いただきました施設に深謝いたします。

国立がん研究センター中央病院、神奈川県立がんセンター、京都府立与謝の海病院
津島市民病院、岩手県立二戸病院、静岡県立こども病院、兵庫県立がんセンター、
京都民医連中央病院、宇治徳洲会病院、山梨県立中央病院、岐阜大学病院、
北九州市立医療センター、飯山赤十字病院、舞鶴共済病院、信州大学病院、
公立置賜総合病院、滋賀医科大学病院、三重大学病院、静岡県立静岡がんセンター
九州大学病院、JA 静岡厚生連遠州病院、旭川厚生病院、富山大学病院、
癌研有明病院、癌研究会有明病院乳腺センター、京都大学病院、市立奈良病院、
長岡赤十字病院、大分県立病院、徳山中央病院、県立宮崎病院、鹿児島大学病院、
横浜市立大学附属市民総合医療センター、北里大学病院、蒲郡市民病院、千葉大学
病院、自治医科大学病院、広島大学病院、大阪市立大学病院、郡上市民病院、国保
旭中央病院、北里大学病院、国立がん研究センター東病院、鹿児島市立病院、大阪
府立成人病センター、栃木県立がんセンター、埼玉県立がんセンター、長岡赤十字病
院、筑波学園病院、健康保険鳴門病院、岡山大学病院、立川相互病院、長崎市立市
民病院、福井大学病院、姫路聖マリア総合病院、山口県済生会下関総合病院
関西労災病院、島根県立中央病院、山形大学病院、徳島大学病院、土浦協同病院、国立病
院機構呉医療センター・中国がんセンター、琉球大学病院、高知医療センター、国立病院機
構横浜医療センター、越谷市立病院、川崎医科大学病院、県立奈良病院長岡中央総合病院、

東京医科歯科大学病院、帝京大学ちば総合医療センター、姫路赤十字病院、岐阜県総合医療センター、市立長浜病院、昭和大学病院、倉敷中央病院、三沢市立三沢病院、新潟県立がんセンター、新潟県済生会三条病院、富士宮市立病院、愛知厚生連渥美病院、群馬県立がんセンター、松山赤十字病院、大分県立病院、金沢医科大学、国立病院機構九州医療センター、鳥取大学病院、大原総合病院、新潟大学病院、済生会横浜市東部病院、益田赤十字病院、順天堂大学附属順天堂練馬病院、九州中央病院、千葉県がんセンター、徳島県立中央病院、兵庫県立西宮病院、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院、今給黎総合病院、東京都立多摩総合医療センター、富山県済生会高岡病院、医療法人定生会谷口病院、聖隷浜松病院、熊本大学病院、愛媛県立中央病院、杏林大学病院、公立山城病院、西神戸医療センター、JA長野厚生連北信総合病院、帝京大学付属溝の口病院、横浜労災病院、日本赤十字社医療センター、三豊総合病院、和歌山県立医科大学病院、さいたま赤十字病院、自治医科大学附属さいたま医療センター、泉佐野市立病院、関西医科大学病院、山口県立総合医療センター、北海道大学病院、大阪府立母子総合保健センター、愛育病院、大阪市立十三市民病院、熊本市市民病院（順不同）

参考文献

1. Lee RB, Neglia W, Park RC. Cervical carcinoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58(5):584-9.
2. Morice P, Uzan C, Uzan S. Cancer in pregnancy: a challenging conflict of interest. *Lancet* 379(9815):495-6.
3. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27(1):45-51.
4. Yang KY. Abnormal pap smear and cervical cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 55(3):838-48.
5. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993;81(6):915-8.
6. Salleret L, Mathevet P. [Precancerous cervical lesions during pregnancy: diagnostic and treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37 Suppl 1:S131-8.
7. Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol* 1997;64(1):153-5.
8. Seki N, Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. Complications and obstetric outcomes after laser conization during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 31(4):399-401.
9. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in

- pregnancy. *Lancet*;379(9815):558-69.
10. Sood AK, Sorosky JI, Krogman S, Anderson B, Benda J, Buller RE. Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study. *Gynecol Oncol* 1996;63(3):294-8.
 11. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol* 2002;87(2):185-9.
 12. Germann N, Haie-Meder C, Morice P, et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol* 2005;16(3):397-402.
 13. Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):472-7.
 14. Nisker JA, Shubat M. Stage IB cervical carcinoma and pregnancy: report of 49 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145(2):203-6.
 15. Greer BE, Easterling TR, McLennan DA, et al. Fetal and maternal considerations in the management of stage I-B cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1989;34(1):61-5.

周産期心筋症全国多施設前向き症例登録研究

研究協力者 神谷 千津子 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 医師

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、欧米では母体間接死亡原因の上位に挙げられる周産期心筋症（産褥心筋症）は、わが国において疾患概念すら十分に周知されておらず、疾患原因も特定されていない。そこで、疾患概念の普及を図るとともに、病因・病態に迫るため、発症ベースでの全国多施設前向き症例登録を実施した。本研究では、データ、採血・組織検体などの集約化を行い、病態・病因解明に向けた研究を行うだけでなく、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てるシステムを構築、推進している。本研究により、母体死亡の減少の実現を目指す。

共同研究者

明治大学農学部・生命科学科・生体機構学研究室・特任講師・石田充代

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。平成21年のわが国初の後方視的全国調査結果より、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た産科医であった。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、迅速情報提供を継続して行うことを目的とする。

B. 研究方法

平成22年10月、国立循環器病研究センター倫理委員会の研究承諾を得、全国多施設前向き症例登録研究を開始した。本研究における診断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「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)として、UMIN臨床試験登録を行っている(登録ID: 000005629)。また、日本循環器学会の大規模臨床試験後援も受けている。

症例登録は専用ホームページ (<http://www.周産期心筋症.com>)にて行い、また、双方向性に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も可能である。

登録症例においては、診断時、1～2週後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後の5回、データシートと採血検体の回収を行う。心筋生検施行例は、組織検体も集約する

(資料 1)。

収集した検体では、2007 年に周産期心筋症の病因の可能性が報告された切断プロラクチン(vasoinhibin; Vi)や、プロラクチン切断酵素であるカテプシン活性を測定し、病因の可能性や診断検査として有用かどうかを検討する。

(倫理面への配慮)

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「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日改正)」に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、研究調査施設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。

被験者に理解を求め同意を得る方法

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。

個人情報の保護への取り組み

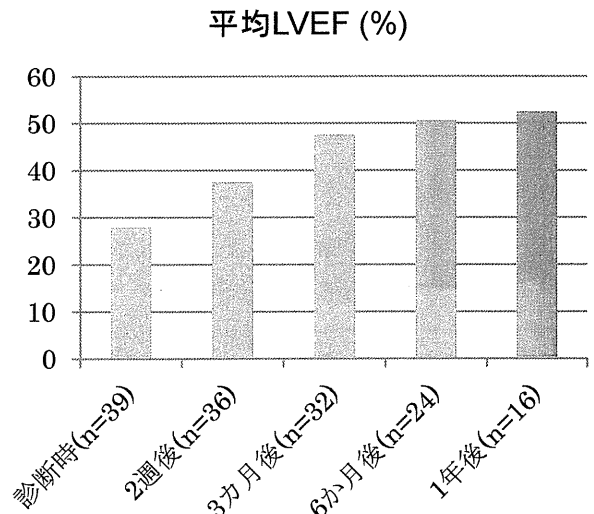
得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。統計結果を公開する際には、個人が特定されない項目を集計・解析したもののみ、発表する。

C. 研究結果

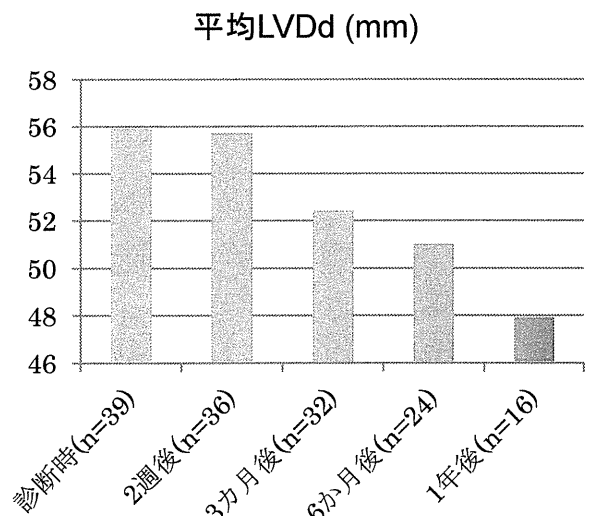
平成 25 年 2 月末で 39 症例の登録を得た。患者の平均年齢は 33.8 歳で、64%が初産婦であった。危険因子として、妊娠高血圧症候群の合併を 36%、切迫早産治療を 13%、多胎妊娠を 8%に認めた。分娩方法は経膈分娩 18 人、帝王切開 21 人であった。

診断時期は妊娠中 12 人(妊娠 31-36 週 7 人、妊娠 37 週以降 5 人)、分娩～産褥 1 週間 10 人、産褥 2 週～1 か月 11 人、産褥 1～2 か月 3 人、産褥 2～3 か月 2 人、産褥 3～4 か月 1 人であった。診断時 NYHA(New York Heart Association 心機能分類) class I が 4 人、class II が 2 人、class III が 8 人、class IV が 25 人と、起座呼吸の状況で医療機関を緊急受診する患者が多かった。

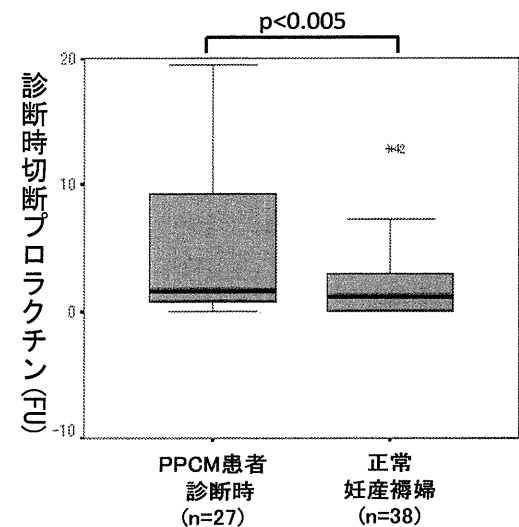
平均左室駆出率(LVEF) の推移:



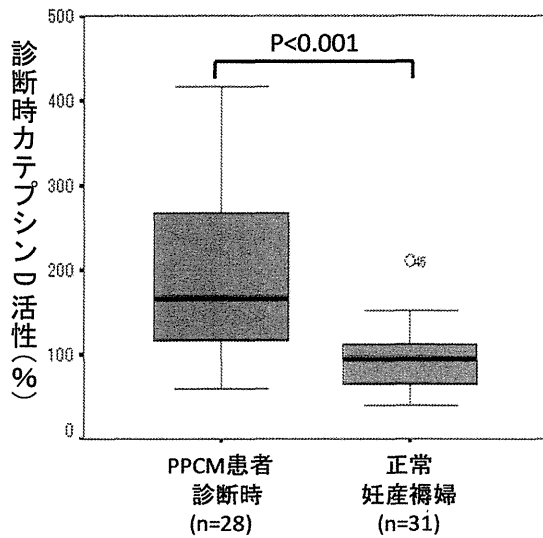
左室拡張末期径(LVDd)の推移:



診断時切断プロラクチン値(正常との比較):

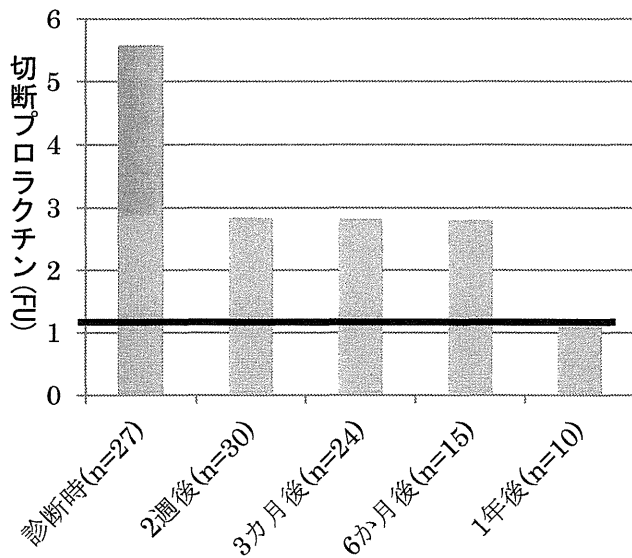


診断時カテプシン D 活性（正常との比較）：



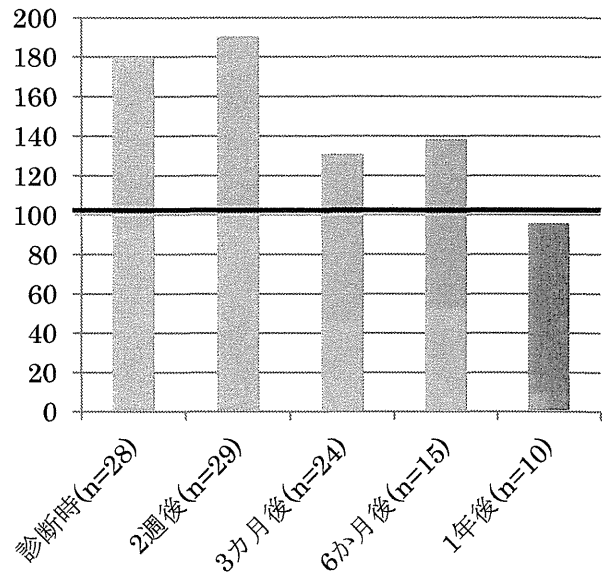
正常妊産褥婦に比べ、患者群で有意な増加を認めた。しかしながら、一部に切断プロラクチンを全く検出しない症例もあり、その中に、周産期心筋症と診断してよいか苦慮する症例が数例含まれていた。本検査に診断的価値があるか、検討を進めていく必要があると、考えられる。

切断プロラクチンの推移：



診断後半年まで、正常妊産褥婦の切断プロラクチンの平均値よりも高い傾向があった。また、半数以上の患者で、急性期にプロラクチン分泌抑制薬を使用しており、2 週後のプロラクチン量はほぼ 0 であったにもかかわらず、切断プロラクチンは検出された。

カテプシン D 活性の推移：



カテプシン D 活性は、3 ヶ月後には正常範囲まで低下していた。

切断プロラクチン、カテプシン D 活性ともに、1 年後には正常範囲に戻っていた。カテプシン D 活性値のばらつきは少なく、急性期に増加し、慢性期に正常化するパターンを、ほとんどの症例で認めた。一方、切断プロラクチン値はばらつきが大きく、一部で検出されない症例があることから、heterogeneous な疾患背景が示唆された。

上記結果は、報告書(資料 2)としてまとめ、平成25年3月に、研究協力医師に送付するとともに、日本循環器学会・日本産婦人科学会学術集会で配布した。

D. 考察

平均の心機能は約 1 年で正常近くまで回復していた。個々の症例を検討すると、3 か月後には、正常に回復している者もいれば、1 年たっても低心機能の者もいる。両者の違いが、疾患背景が異なるためなのか、今後の検討が必要である。

近年、病因の可能性が指摘された切断プロラクチンと、プロラクチンを切断する酵素：カテプシン D 活性は、患者群で高値を示した。しかしながら、切断プロラクチンを全く検出しない症例もあり、診断価値について、今後症例を重ねる必要がある。

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てきている。

診断基準が除外診断であるため、心筋症や心筋炎など、種々雑多な疾患が混在していることは否定できない。また、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、課題は山積している。今後も長期にわたって、全国多施設共同症例登録研究を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1.神谷千津子「周産期心筋症を識る一切断プロラクチンの役割」Heart View 17(3)84-88,2013
2. 高本眞一編、神谷千津子「心臓外科 Knack&Pitfalls 周産期(産褥性)心筋症による心不全」65-66,2012
- 3.神谷千津子「周産期(産褥)心筋症と診断マーカー 一 妊産婦死亡」産婦人科の実際 61(9); 1311-1318, 2013Heart View 3月号

2. 学会発表

- 1.神谷千津子「Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy with and without Anti-prolactin Therapy: Progress Report of the Japanese Nationwide Prospective Survey」第77回日本循環器学会・学術集会(13/3/17) 横浜
- 2.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 (12/5/17-20)Berlin

- 3.神谷千津子「周産期心筋症における心機能予後に影響する因子についての検討」第64回日本産科婦人科学会学術講演会(12/4/14)神戸

H. 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

周産期（産褥）心筋症の発症に関する登録研究についてのプロトコール

登録後、採血のポイントは、診断後、1～2週間、3ヶ月、6ヶ月、1年となります。

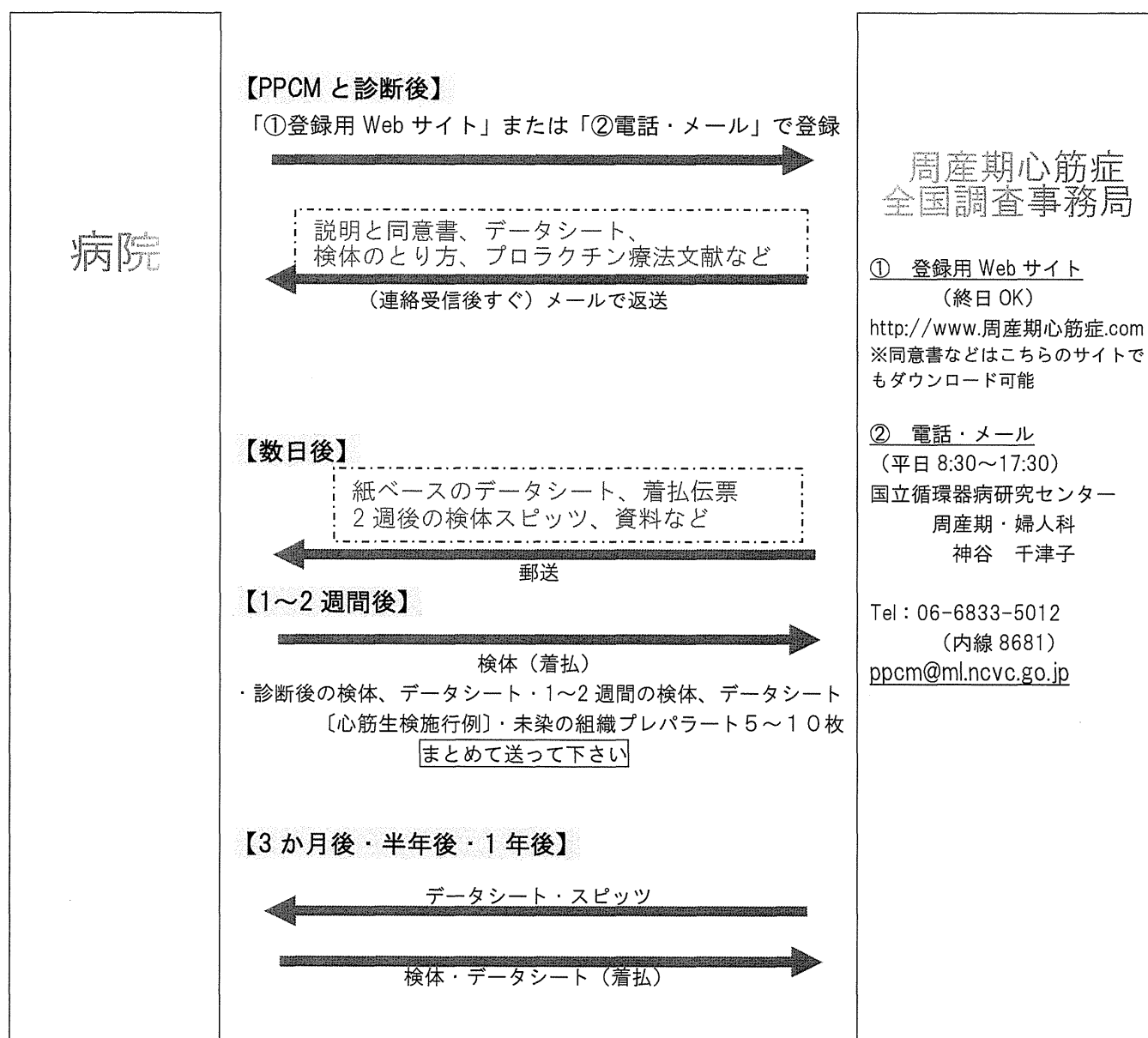
各時期に研究用採血をルーチン採血（下記項目）と一緒に施行してください。

研究用検体を郵送いただく際に、ルーチン採血の結果・心エコー・心電図結果を同封してください。

（データがなければ不要です）

☆ルーチン採血項目

PRL(任意)、BNP、カリウム、ナトリウム、クレアチニン、BUN、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（GOT,GPT）、 γ GTP、CRP、血球検査（白血球、赤血球、血小板数）



〔遺伝子研究ご協力症例〕

【3ヶ月後】 遺伝子研究 研究計画書・同意書を送付します。

【半年後】 事前に採血スピッツ・伝票を送付しますので採血後、登録施設先で SRL 回収を行います。

周産期（産褥）心筋症全国多施設前向き症例登録研究

PREACHER

(PREgnancy-Associated Cardiomyopathy and Hypertension Essential Research)

途中結果報告

妊娠関連の心筋症（周産期心筋症、産褥性心筋症）は、稀少疾患ではありますが、妊産婦死亡の重要な原因の一つです。平成 21 年の全国アンケート調査では、

- ① わが国においては約 1～2 万分娩に 1 例
- ② 高齢、妊娠高血圧症候群や慢性高血圧の合併、多胎妊娠、切迫早産治療が危険因子
- ③ 6 割が心機能正常化、3 割が心機能低下残存、1 割が死亡や心移植待機など最重症
- ④ これらの臨床背景・経過は、欧米からの報告と相似

などが判明しました。http://www.ncvc.go.jp/cvinfo/pro/peripartum_cardiomyopathy.html

近年、切断プロラクチン病因説が新たに提唱され、抗プロラクチン療法の試みが始まっています。そこで、調査事務局では、疾患概念の周知促進とともに、抗プロラクチン療法の効果検討や病因研究などを課題に、検体検査や遺伝子解析を含めた前向き症例登録研究を、国立循環器病研究センター倫理委員会の承諾を得て、平成 22 年 10 月より開始しています。

<http://www.周産期心筋症.com>、日本循環器学会大規模臨床試験後援、UMIN-臨床試験登録 ID : 000005629)

《診断基準》

- 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
- 左室駆出率<50%もしくは左室短縮率<30%
- 他に心不全の原因となるものがない
- 心疾患の既往がない(ただし妊娠前～初期に正常左室機能を確認している症例は今回含みました)

これまで 39 症例の登録をいただきました。本疾患の病態に迫るとともに、診断検査や新規治療法の開発、患者予後の改善へと結び付けられるよう、調査事務局としては継続して努力をしていく所存であります。

是非とも本研究にご協力くださいますよう、お願い申し上げます。

平成 25 年 3 月 12 日

周産期心筋症全国多施設共同症例登録研究事務局

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科内

池田 智明

神谷 千津子

Tel: 06-6833-5012(内線 8681, 8746), E-mail: ppcm@ncvc.go.jp

【途中結果(平成 25 年 2 月末)】

国際間での患者背景、臨床経過の比較

	PREACHER 2013 年 2 月 n=39	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
平均年齢 (才)	33.8	32.7	30.7	31.6	31.8
平均妊娠回数 *(回)	1.6	1.7	2.6	3	4.3
初産婦 (%)	64	55	37	20	24
アフリカ系人種 (%)	0	0	19	100	98
慢性高血圧・妊娠高血圧 症候群の合併 (%)	36	42	43	2	4
切迫早産治療 (%)	13	14	19	9	0
多胎妊娠 (%)	8	15	13	6	6
死亡率 (%)	0	4	9	15	15

*初産婦を 1 として算出しています。 (Sliwa K, et al. *Lancet*. 2006 より引用改変)

分娩方法：経膣分娩 18 人、帝王切開 21 人

診断時期：妊娠中 12 人 (31-36 週 7 人、37 週～5 人)、分娩～産褥 1 週間 10 人、
産褥 2 週～1 か月 11 人、産褥 1～2 か月 3 人、産褥 2～3 か月 2 人、産褥 3～4 か月 1 人

診断時 NYHA：I 4 人、II 2 人、III 8 人、IV 25 人

平均左室駆出率 (LVEF)、左室拡張末期径 (LVDd) の推移：

