

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）総括研究報告書
周産期（産褥性）心筋症の早期診断スクリーニング検査の確立と診断ガイドライン作成に関する研究

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行い、その後、前方視的大規模臨床研究を平成 22 年 10 月より継続実施している。周産期心筋症は、あくまで除外診断であるため、種々雑多な疾患が混在し、病態の解明や診療方針の決定を妨げてきた。一方、これまでの研究成果から、8 割以上の患者が妊娠高血圧症候群をはじめとする危険因子を有し、うち半数の患者は複数の因子を合併していることがわかっている。そこで、本研究は危険因子を持つ妊婦を対象に心機能スクリーニング検査を多施設共同で行い、前向きに心筋症の発症を捉える。また、検査の適切な対象者、時期、方法、費用対効果を検討する。周産期心筋症では、診断時の心機能が予後に関与

するため、スクリーニング検査による早期診断で、入院治療の回避や慢性化の阻止など、予後改善が期待される。また、これらの結果をもとに、周産期診療を主に行う産科医が簡便に行える、スクリーニング検査を含めた診断フローチャートを作成し、4年後の診断ガイドライン作成を目指す。

研究分担者氏名・所属機関名・職名

池田智明・三重大学医学部産科婦人科学教室・教授
吉松 淳・国立循環器病研究センター周産期・婦人科部・部長
北風政史・国立循環器病研究センター臨床研究部・心臓血管内科・部長
植田 初江・国立循環器病研究センター臨床検査部病理循環器病理学・部長
岸本一郎・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
大谷健太郎・国立循環器病研究センター研究所再生医療部・研究員

産科
医が簡便に行える、スクリー

A. 研究目的

周産期心筋症は、産科と循環器科の境界にあり、疾患概念すら周知されていない。息切れ・浮腫などの心不全症状は健常妊産褥婦も訴える症状である上、多くの場合で心不全初診医が産科医や一般内科医となり、診断遅延傾向にある。一方、診断時心機能

が予後と相関するため、早期診断による予後改善が見込まれる。そこで、本研究は周産期心筋症の早期診断法を検討し、循環器科だけでなく、産科など関連各科の医療従事者が、簡便に利用できる診断ガイドライン作成を目的とする。患者の1割が死亡(胎児死亡も)もしくは心移植待機となっており、現時点では除外診断にすぎない当該疾患の、ガイドライン作成は急務の事項である。

B. 研究方法

現行の全国多施設共同研究(PREACHER: <http://www.周産期心筋症.com>、UMIN-CTR ID 000005629)を基盤とし、本研究を実施する。PREACHERでは、2.5年間で46病院から53例の登録を得ており、毎年日本循環器学会と日本産科婦人科学会の学術大会において、途中結果報告を行っている。これまでに構築した学際的ネットワーク基盤体制の下、本研究では、ハイリスク妊婦における早期診断検査研究を実施し、当該疾患の診断ガイドラインを作成する。

ハイリスク妊婦における早期診断検査

研究：

周産期心筋症患者の約半数が複数の危険因子(高齢妊娠、妊娠高血圧症候群、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤の使用)を有している。妊娠高血圧症候群や帝王切開後等の妊産褥婦を対象にした心臓超音波研究では、1.7%の症例で収縮能の低下を認めたとの報告がある(古株哲也ら、日本産科婦人科学会、2012)。また、PREACHERでは、患者急性期血液検体で、心筋逸脱酵素の高感度トロポニンTと、疾患

の一因と考えられている切断プロラクチンの値が、正常妊産褥婦よりも高値であることが判明した。そこで本研究は、危険因子をもつ妊婦を対象に、心臓超音波検査、心不全マーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド、切断プロラクチンや高感度トロポニンT、血管新生阻害因子(sFlt-1, PlGF)などの血液バイオマーカー検査を行い、当該患者における適切なスクリーニング検査とその時期について検討する。心機能低下例が10例得られるよう、目標被検者数は1000例とし、研究期間は3年とする。結果解析においては、費用対効果も算出し、スクリーニング検査としての有用性の有無についても検討する。

診断ガイドラインの作成

平成26年度に、上記多施設共同研究への参加施設、心筋症・心不全の専門家による診断ガイドライン作成班を結成する。

ガイドラインでは、自他覚所見・危険因子・家族歴などをスコア化し、点数に応じてスクリーニング検査、心不全精査へと続く診断フローチャートを作成する。

(倫理面への配慮)

本研究は周産期心筋症患者とその危険因子を有する妊産褥婦を対象とした研究である。ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、ならびに本邦における法的規制要件を遵守し、国立循環器病研究センターと各協力施設の倫理委員会の承認を得て実施する。症例登録においては、疫学研究の倫理指針に基づき、個人、施設のプライバシー保護は最優先とし、個人情報(氏名、

生年月日、住所など、個人を特定できる情報は調査項目としない。薬物治療介入研究にあたっては、事前に本研究の主旨、薬剤治療により得られる可能性のある治療効果と副作用を、被験者・家族に十分に説明したうえで実施する。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。

C. 研究結果

ハイリスク妊婦における早期診断検査研究：

2014年6月に基本プロトコルを作成し、8月に国立循環器病研究センター倫理委員会の承諾を得た。その後、参加施設毎に協議を行い、研究プロトコルを実行可能な範囲で改善した（添付資料1：研究計画書、資料2：説明と同意文書、資料3：データシート）。国立循環器病研究センター、浜松医科大学附属病院で、すでに研究を開始し、トヨタ記念病院、自治医科大学、大阪府立母子保健総合医療センター、三重大学附属病院で倫理委員会申請中、北里大学病院、筑波大学附属病院、聖路加国際病院、都立墨東病院、徳島大学附属病院、九州大学附属病院が今後申請予定となっている（2015年3月現在）。登録症例1000を目標とし、必要に応じて今後も協力施設を追加予定である。

また本研究名は、現在実施している周産期心筋症前向き症例登録研究(PREACHER: PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension Essential Research)にちなみ、PREACHER とし、今後 UMIN などに登録を予定している。

得られたデータは closed server で集積し、研究協力者は厳重な管理のもとにアクセス可能

とする。そのためのホームページを作成し、運用を開始した（<https://www.ahit.co.jp/preacher2/>）。

診断ガイドラインの作成：

2014年6月に第1回周産期（産褥性）心筋症ガイドライン作成のための研究会を開催し、の早期診断検査研究の打ち合わせと、診断ガイドライン作成のアウトラインについて協議を行った（資料4：診断ガイドライン作成のためのロードマップ）。2014年12月に第2回研究会を開催。今後関連学会と連携をとり、ガイドライン作成を行っていく。

D. 考察

未曾有の少子化が進む中、安心安全な妊娠出産を実現する医療は非常に重要である。周産期（産褥性）心筋症は、心疾患既往のない健常女性が、妊娠産褥期に心不全を発症する、母体間接死亡原因の上位疾患である。しかしながら、疾患が周知されていないこと、産科と循環器科の境界領域にある希少疾患であること、息切れ、浮腫、体重増加といった心不全症状が、健常妊産褥婦も訴える症状であるため、病的かどうかの判断が付きにくいことなどから、診断遅延傾向にある。そこで、患者の8割が危険因子を有していることに着目し、まずはこのような患者を早期診断する目的で多施設共同研究を開始した。現在11施設の参加が決定している。早期診断法を含む診断ガイドラインの作成は世界初であり、実現すれば、当該疾患の予後向上につながると考えられる。

E. 結論

本研究班は、平成 21 年に臨床像を明らかにする目的で、わが国初の周産期心筋症全国症例アンケート調査を実施し、平成 22 年からは、発症ベースで症例を登録する全国多施設共同研究(PREACHER)を行っている。全国規模で当該疾患研究を継続して行ってきた。両研究成果をもとに、本研究は危険因子を持つ妊婦を対象に心機能スクリーニング検査を多施設共同で行い、検査の適切な対象者、時期、方法、費用対効果を検討する。周産期心筋症では、診断時の心機能が予後に関与するため、スクリーニング検査による早期診断で、入院治療の回避や慢性化の阻止など、予後改善が期待される。また、これらの結果をもとに、周産期診療を主に行う産科医が簡便に行える、スクリーニング検査を含めた診断フローチャートを作成し、4 年後をめどに診断ガイドライン作成を目的とする。

平成 26 年度、周産期（産褥性）心筋症の早期診断スクリーニング検査確立のための研究を開始し、ガイドライン作成のための研究班も立ち上げた。計画通りに研究は進んでいる。

F . 健康危険情報 特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka H, Tanaka K, Kamiya C, et al. Analysis of pregnancies in women with Takayasu arteritis: Complication of Takayasu arteritis involving obstetric or cardiovascular events. The Journal of Obstetrics and Gynaecology research

40(9);2031-2036,2014

- 2) Tanaka H,Kamiya C, et al. Cardiovascular Events in Pregnancy With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation Journal,2014 [Epub ahead of print]
- 3) Katsuragi S, Sata M, Kobayashi Y, Miyoshi T, Yamashita Y, Neki R, Horiuchi C, Yamanaka K, Kamiya C, Iwanaga N, Tanaka H, Ikeda T, Yoshimatsu J「Antifungal susceptibility of Candida isolates at one institution」 Medical Mycology Journal;55(1)E1-7,2014
- 4) Miyoshi T,Shimizu W,Noda T, Kobayashi Y, Kamiya C,Yamanaka K,Neki R,Yoshimatsu J, Kamakura S「Magnesium sulfate-induced blocked premature atrial contractions resulting in fetal bradyarrhythmia」 Journal of Arrhythmia;30;201-203,2014
- 5) 神谷千津子、村島温子（企画）「妊娠に伴う循環器疾患」心臓;46(11),1420-1424,2014
- 6) 神谷千津子「心エコーハンドブック 心筋・心膜疾患 12 産褥（周産期）心筋症」 106-111,2014
- 7) Tanaka H,Tanaka K,Kamiya C,et al. Analysis of Anticoagulant Therapy by Unfractionated Heparin During Pregnancy After Mechanical Valve Replacement. Circulation Journal, 78(4), 878-881,2014

- 8) 神谷千津子「妊産婦循環器疾患治療の注
意点」循環器内科;75(2),165-171,2014
- 9) 神谷千津子、清水渉「先天性 QT 延長症
候群」周産期医学;44(2),246-247,2014
- 10) 神谷千津子 池田智明「産褥（周産期）
心筋症」産婦人科の実
際;63(2),233-239,2014
- 4) 神谷千津子「周産期心筋症~最近の基礎・臨
床研究の成果から~」第 18 回日本心不全学
会学術集会 2014 年 10 月 11 日 大阪
- 5) 神谷千津子「先天性心疾患合併妊娠におけ
る無痛分娩の適応と有用性について」第 50
回日本小児循環器学会総会・学術集会 2014
年 7 月
3 日 岡山

2. 学会発表

- 1) 神谷千津子 ミートザエキスパート演者「周
産期の循環器疾患」第 79 回日本循環器学会
総会・学術集会 2015 年 4 月 大阪
(予定)
- 2) 神谷 千津子 教育講演「妊娠・出産と心臓血
管疾患：心エコー図への期待」第 26 回日
本心エコー図学会学術集会 2015 年
3 月 27 日 福岡
- 3) 神谷千津子 教育セッション演者「チアノー
ゼと妊娠」第 17 回日本成人先天性心疾患学
会総会・学術集会 2015 年 1 月 17 日東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 特
になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他特になし

研究計画書

(資料 1)

「周産期（産褥性）心筋症の早期診断スクリーニング検査確立のための研究」

1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

本研究はヒトを対象とした臨床試験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。患者を組み入れる前に、同意説明文書を含む研究実施計画書について、倫理委員会から文書による承認を得る。

本研究への参加、不参加は患者個人の自由であり、患者の基本的な人権に配慮する。添付した説明書を用いて、本人・家族に対して十分に説明を行い、必ずインフォームド・コンセントを得て実施する。また、一旦同意した場合でも、患者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、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはないことを説明する。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のように、調査結果などの取り下げはできない場合があること、また診療に沿って収集された場合の診療記録などは破棄できないことについて説明を行う。

2) 研究の目的

2)-1 研究の背景

周産期心筋症（産褥性心筋症：PPCM）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、呼吸困難・浮腫等の心不全症状が正常妊娠における症状と鑑別困難な上、初診医の75%は心不全に不案内な産科医や一般医であるため、診断が遅延しやすい。患者の6~7割が危険因子（高齢妊娠、妊娠高血圧症候群、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤の使用）を有しており、しかも約5割は複数の因子を併せ持っている。これら危険因子の有無で、母体死亡も含めた急性期予後は変わらない。しかしながら、慢性期には、妊娠高血圧症候群、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤の使用といった危険因子を持つ患者の方が、心機能回復度が大きく、危険因子を持たない患者と異なる疾患背景を持つ可能性がある。また、妊娠高血圧症候群を合併した患者では、妊娠高血圧の診断からPPCM診断までの期間が長いほど、診断時心機能が低下している。これらの知見から、PPCMの危険因子を持つ患者を対象にスクリーニング検査を行い、心機能低下を早期に診断することで、当該患者群の予後を大幅に改善できると考えられる。

本研究の先行研究として、妊娠高血圧症候群と多胎妊娠の妊産婦108例においてBNP測定と心エコー検査を行い、そのうち3例が周産期心筋症を発症し、妊娠36週時点でのBNP>100pg/ml、心エコー上LVEF<50%、E/e'>15が周産期心筋症の発症と関連していたとの、単施設からの報告がある。そこで、本研究は多施設共同で、BNPやその他の生化学マーカー、心エコー検査が当該疾患の早期診断に有用か否かを検討するものである。

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、周産期心筋症発症の危険因子を持つ妊産婦を対象に、BNPなどの生化学マーカー検査や心エコー検査を行い、早期診断法を確立することを目標とする。

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：	吉松 淳	国立循環器病研究センター	周産期・婦人科	部長
2. 分担研究者：	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
	池田 智明	三重大学医学部	産科婦人科学教室	教授
	小口 秀紀	トヨタ記念病院	産婦人科	副院長
	金山 尚裕	浜松医科大学	産婦人科	教授
	室原 豊明	名古屋大学医学部	循環器内科	教授
	江口 和男	自治医科大学	循環器内科学部門	准教授
	小板橋俊美	北里大学医学部	循環器内科	助教
	岩永 直子	国立循環器病研究センター	周産期・婦人科	医長
	吉田 昌史	国立循環器病研究センター	周産期・婦人科	医師
	釣谷 充	国立循環器病研究センター	周産期・婦人科	医師
	三好 剛一	国立循環器病研究センター	周産期・婦人科	医師

4) 研究の対象及び方法

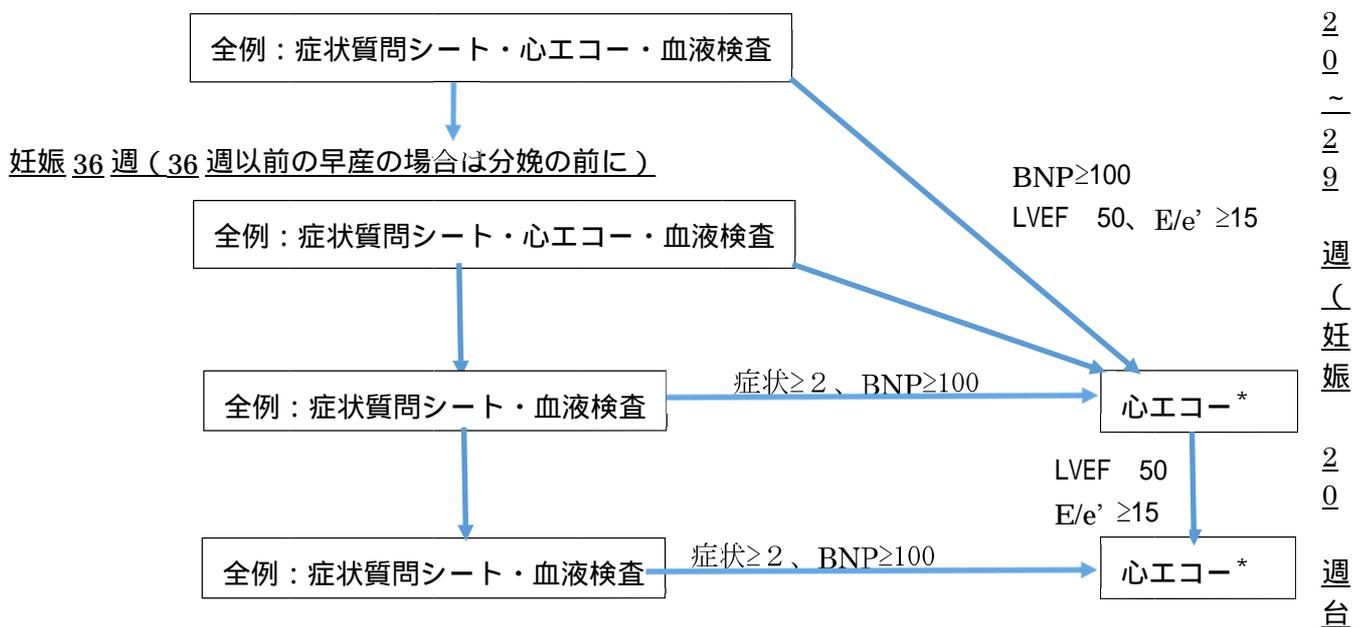
4)-1 対象

対象施設：国立循環器病研究センター、三重大学附属病院、トヨタ記念病院、浜松医科大学附属病院、名古屋大学附属病院、自治医科大学、北里大学病院、大阪府立母子保健総合医療センター、筑波大学附属病院、聖路加国際病院、都立墨東病院、徳島大学附属病院、九州大学附属病院

対象疾患：以下の周産期心筋症危険因子を有する妊産褥婦
 妊娠高血圧症候群、慢性高血圧症、多胎、拡張型心筋症（DCM）家族歴
 2週間以上の子宮収縮抑制剤（受容体刺激薬）の使用

4)-2 方法

対象患者に対し下図のようなプロトコールで実施する。（症状質問シートは添付資料参照）妊娠



で上記対象となる場合）

分娩後早期（1-7 日以内）

分娩後 1 か月

*検査可能な施設では、心エコーも各回実施

分娩後 6 か月 心筋症・心不全発症の有無を確認

・評価項目

主要評価項目：研究対象における心筋症（LVEF 45%）の発症率

副次的評価項目：発症者と非発症者の分娩前・分娩後・1カ月後 BNP 値の比較

4)-3 研究実施手順

研究対象と診断後、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に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

	妊娠中 (20-30 週、36 週)	分娩後 (1-7 日)	分娩後 1 か月	分娩後 6 か月
症例登録の判断	○			
説明と同意	○			
病歴聴取	○	○	○	
血圧・脈拍	○	○	○	
症状質問シート	○	○	○	
血液検査	○	○	○	
心エコー検査	○	△*	△*	
心筋症発症の有無確認				○

*4)-2 のプロトコールのように、基準満たす場合のみ施行
(各観察・検査項目は、添付資料のデータシート参照)

4)-5 観察期間

研究同意取得（妊娠中）から産後 6 か月まで

4)-6 目標症例数

目標症例数：1000 例（うち国立循環器病研究センター100 例）妊娠高血圧症候群と多胎妊婦を対象とした先行研究では、3/108 の確率で発症している。本研究では、上記に付け加え、切迫早産の治療者と拡張型心筋症の家族歴を有する者を付け加えるため、発症率は若干低くなる可能性がある。研究結果の精度を少しでもあげるためには、発症症例 10～20 例が必要と考え、目標症例数を 1000 例に設定した。

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。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、有害事象が発生した場合や不測の事態が生じた場合は、分担研究者は速やかに研究責任者に報告し、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 30 年 3 月 31 日までを予定している。エントリーは倫理委員会承認時から平成 29 年 9 月 30 日まで

7) 予測される危険性

通常診療の一環として採血検査を行う予定であるが、採血針を刺すという侵襲性を伴う。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：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：通常診療の一環として採血検査を行う予定であるが、侵襲性を伴う。それ以外の不利益は特にないと考える

9) 費用負担に関する事項

この研究における採血検査（BNP、Cre、Hb など）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。何らかの費用が発生した際は、研究費（厚生労働科学研究 難治性疾患克服政策研究事業：神谷千津子）より支出される。

なお、本研究における利益相反はない。

10) 知的所有権に関する事項

本研究の成果が知的財産権を生み出す可能性はないと考える。

11) 倫理的配慮

本研究計画は、厚生労働省の「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、アンケート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。

12) 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。各参加施設は、匿名化された検査データを共有する。具体的には、協力施設ごとに、自施設で行ったデータは連結可能匿名化し、連結表と収集されたデータは異なる場所、管理者が保管する（国立循環器病研究センター内では、データを周産期・婦人科データ室において神谷千津子が保管し、連結表は周産期・婦人科部長室において吉松 淳が保管する）。各施設で得られたデータは、連結不能匿名化後に、国立循環器病研究センター 神谷千津子が収集し、まとめたものは、共同研究者内で外部接続の無い PC で共有保管する（国立循環器病研究センター内では、周産期・婦人科データ室、神谷千津子が保管）。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。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られと考えられる場合には被験者の再同意を取得する。

得られた研究データなどの資料は研究終了後速やかに廃棄する。

周産期心筋症の早期診断に関する研究へご協力をお願い

【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。その場合は採取した血液やあなたの検査結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられ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のように、調査結果などを廃棄することができない場合があります。

【研究目的及び内容】

1) 研究目的：周産期(産褥性)心筋症は、心臓病の既往のない妊産褥婦が突然心不全を発症する原因不明の病気です。心不全の症状である息切れ、むくみなどは、通常の妊産褥婦も感じる症状であるため、診断が遅れ、緊急入院となることが多いです。日本では1万~2万分娩に1人(年間70人程度)の発症率ですが、妊娠高血圧症候群や慢性高血圧症、多胎妊娠、切迫早産の治療のための子宮収縮抑制剤の使用歴を有する妊産褥婦に発症が多いことが分かっています。これまでに、周産期心筋症の発症リスクである妊娠高血圧症候群と多胎妊娠の妊産褥婦100人余りにおいて、心不全状態を反映する血液中BNP(脳性利尿ペプチド)の測定や心エコー検査を行うことで、周産期心筋症を早期に診断できる可能性が報告がされています。そこで、本研究はさらに多くの方々を対象に、BNPなどの血液検査、心エコー検査が周産期心筋症の早期診断に役立つかを検討するものです。

2) 研究方法：妊娠高血圧症候群、慢性高血圧症、多胎、拡張型心筋症の家族歴を持つ方、

2週間以上の子宮収縮抑制剤を使用している方を対象に、下表のように行います。

妊娠20週台、妊娠36週(36週以前の早産になる場合には分娩前、緊急分娩となった場合には分娩直後も含む)に、質問票に記入、血液検査、心エコー検査を施行します。また、分娩後早期(7日以内)と1か月後にも質問票の記入と血液検査を施行します。それぞれの検査で異常値が出た場合、分娩後早期や分娩1か月後にも心エコーを行います。

分娩から半年後に、心不全の発症がなかったかを確認させていただきます。

表1) 本研究における観察・検査項目

	妊娠 20	妊娠 36 週	分娩後	分娩後	分娩後	
症例登録の判断		(○)				30 週 * (診 断時) (1-7 日) 1か 月6 か月
説明と同意	○	(○)				
病歴聴取	○	(○)	○	○		
血圧・脈拍	○	○	○	○		
質問票の記入	○	○	○	○		
血液検査	○	○	○	○		
心エコー検査	○	○	△**	△**		
心筋症発症の有無確認					○	

*20 週台で研究対象となる方のみ **異常値を認めた場合、もしくは施設基準で施行3) この研究によりわかること この研究により、周産期心筋症を発症しやすい因子を持っている方において BNP 測定や心エコー検査が、病気の早期診断に役立つかが分かります。

【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。本研究のエントリーは平成 29 年 9 月 30 日まで、観察期間は平成 30 年 3 月 31 日までです。

【予測される危険性及びその対応】 通常診療の範囲で採血検査を行います。採血針を刺すという侵襲性を伴います。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、細心の注意を払います。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

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ます。しかしながら、周産期心筋症を発症された場合は、早期診断につながる可能性が大きいと考えます。

通常診療の範囲で採血検査を行います。採血針を刺すという侵襲性を伴います。それ以外の不利益は特になく考えます。

【費用負担に関すること】

BNP 測定や心エコー検査は、通常の保険診療内で施行いたします。そのほか、この研究に必要な費用が生じた際は厚生労働科学研究費から支出されます。なお、この研究による謝金等の支給はございません。また、本研究における利益相反はありません。

【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はありません。

【倫理的配慮】 この研究は、厚生労働省の「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、倫理委員会等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。

得られた研究データなどの資料は研究終了後速やかに廃棄します。

【個人情報の保護に関すること】 この研究で利用される個人情報は、独立行政法人等個人情報保護法に基づき適正に管理し、研究に利用させていただくあなたの個人情報も厳重に管理いたします。

その他、わからないことがあれば何でも質問してください。

平成 年 月 日

説明者所属 _____

説明者氏名 _____

お問い合わせ先：国立循環器病研究センター 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

電話 (06)6833-5012 内線 8725 周産期・婦人科部長（研究責任者）吉松 淳

「周産期(産褥性)心筋症の早期診断スクリーニング検査

確立のための研究」への協力に関する同意書

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(産褥性)心筋症の早期診断スクリーニング検査確立のための研究」(主任研究者：吉松 淳)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。

- 1) 研究への協力の任意性と撤回の自由
- 2) 研究の目的および内容
- 3) 研究計画書等の開示
- 4) 予測される危険性とその対応
- 5) 研究協力者にもたらされる利益と不利益
- 6) 費用負担に関すること
- 7) 知的所有権に関すること
- 8) 倫理的配慮
- 9) 個人情報の保護に関すること

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。

平成 年 月 日

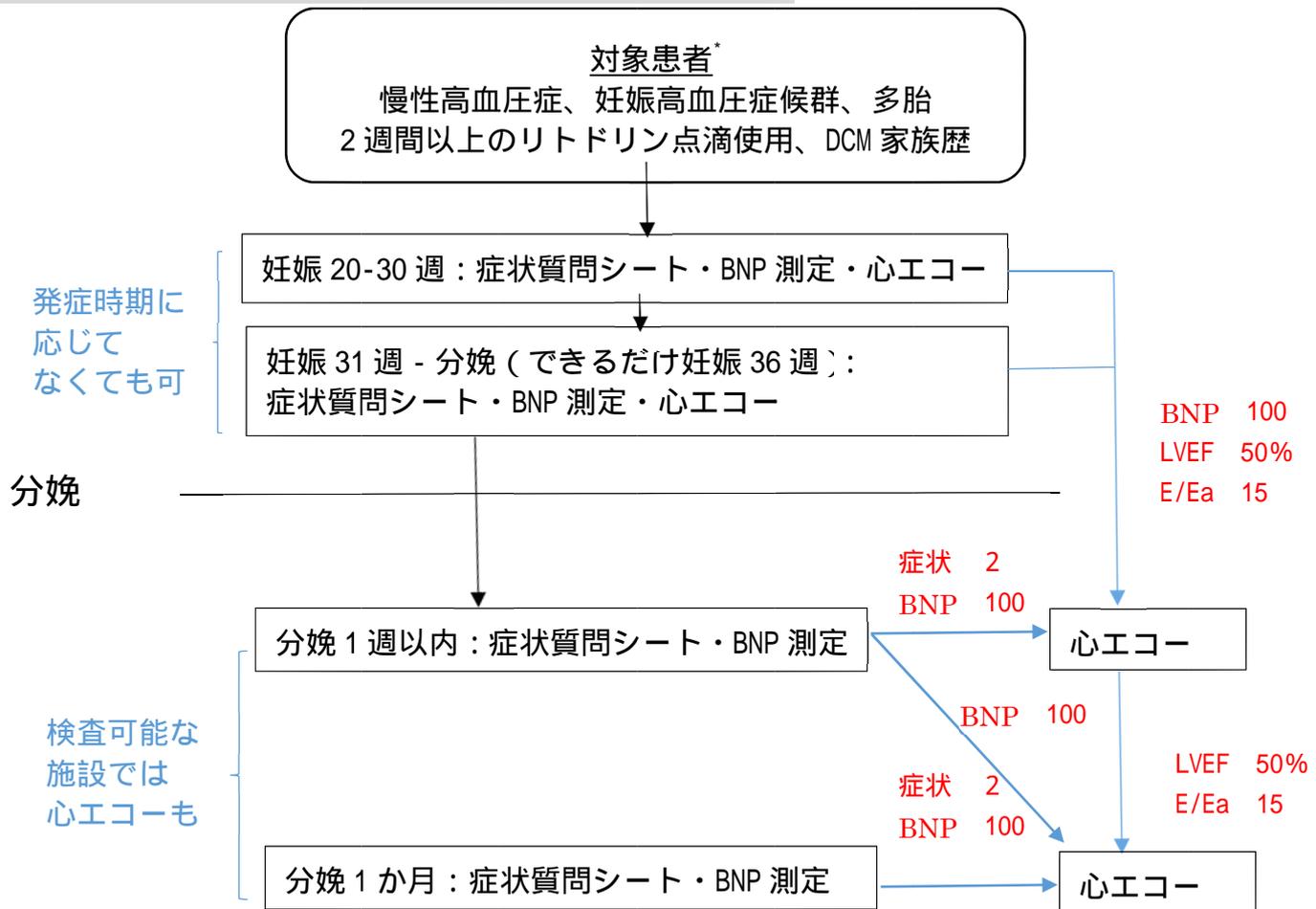
研究協力者氏名 _____ 印
(署名または記名・押印)

住所〒 _____

電話番号 (_____) _____ - _____

(資料3)

研究フローチャートとチェックリスト



産後半年 心筋症・心不全の発症がなかったか確認

データチェックリスト

実施確認

- 同意取得 + データシート 2 項目(Dr)記入
- 妊娠 20-30 週検査 + 3 項目(Dr)9 項目(Pt)記入
- 妊娠 36 週 (31 週 ~ 分娩前) + 4 項目(Dr)10 項目(Pt)記入
- 分娩 1 週以内 + 5,6 項目(Dr)11 項目(Pt)記入
- 分娩 1 か月後 + 7 項目(Dr)12 項目(Pt)記入
- 分娩 6 か月後 予後調査 + 8 項目記入(Dr)
- 最終データ登録

医師記入データシート 研究対象疾患

研究対象となった疾患 (状況) * 初回心エコー・BNP 測定時の状態を記載してください
ありの場合、以降の項目も記載してください

0-1-1 慢性高血圧症 なし あり 0-1-2 罹患年数 ___年
0-1-3 内服薬 なし あり

0-2-1 妊娠高血圧症候群 なし あり 0-2-2 診断時期 妊娠___週
0-2-3 診断名 (下記より選択)
0-2-4 高血圧重症度 (下記より選択)
0-2-5 蛋白尿重症度 (下記より選択)

- 【診断名】
- A. 妊娠高血圧腎症：妊娠 20 週以降に初めて高血圧かつ蛋白尿を発症
 - B. 妊娠高血圧症：妊娠 20 週以降に初めて高血圧を発症
 - C. 加重型妊娠高血圧腎症：高血圧症や蛋白尿が妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降に併発・増悪するもの
 - D. 子癇：妊娠 20 週以降に初回痙攣発作を起こし、てんかんや二次性痙攣が否定される
 - E. HELLP 症候群：肝酵素の上昇 (AST 70U/L, LDH 600U/L) 溶血 (間接ビリルビン 1.2mg/dl, 病的赤血球の出現) 血小板減少 (PLT 10 万/μl)

【高血圧重症度】 a. 軽症：140mmHg 収縮期血圧 < 160mmHg、90mmHg 拡張期血圧 < 110mmHg

b. 重症：160mmHg 収縮期血圧、110mmHg 拡張期血圧

- 【蛋白尿重症度】
- a. 軽症：24 時間尿による蛋白尿が 300mg/日以上 2g/日未満
 - b. 重症：24 時間尿による蛋白尿が 2g/日以上

0-3-1 多胎妊娠 なし あり 0-3-2 胎数 ___ (双胎は 2、品胎は 3 と記載)

0-4-1 拡張型心筋症の家族歴 なし あり 0-4-2 誰が DCM か

0-5-1 2週間以上リトドリン点滴使用 なし あり 0-5-2 使用週数 ___週間

0-6-1 その他の合併症 なし あり 0-6-2 診断名

0-7-1 治療薬剤（ビタミン剤、サプリメント除く） なし
あり 0-7-2 薬剤名

医師記入データシート 妊娠中検査 妊娠 20～30

週

1-1 症状質問シートより 当てはまる症状の数 ()個

1-2-1 採血検査施行日：___年 月 日（妊娠 週 日）

1-2-2 BNP 値(必須)：___pg/ml

クレアチニン：___mg/dl 白血球：___/μl 赤血球：

× 10⁴/μl Hb ___g/dl Ht ___%

血小板：___ × 10⁴/μl

1-3-1 心エコー検査施行日：___年 月 日（妊娠 週 日）

1-3-2 LVDd：___mm LVDs：___mm

IVS：___mm LVPW：___mm

LVEF(Teichholz)：___% LVEF* (m-Simpson)：___% *できれば Simpson

で

TMF: peak E velocity：___cm/s peak A velocity：___cm/s

DcT：___ms

TDI: Ea：___cm/s Aa：___cm/s

E/Ea：

1-3-3 心エコー検査施行日の血圧（カルテ記載分で可） ___ / ___ mmHg

1-4 検査時使用薬剤 ()

上記分娩前検査で BNP 100、LVEF 50%、E/Ea 15 の
場合

産後も心エコーを行います

医師記入データシート 妊娠中検査 36 週 (妊娠 31 週 ~ 分娩前*)

*緊急帝王切開になったかたは、分娩直後の検査でも可

2-1 症状質問シートより 当てはまる症状の数 () 個

2-2-1 採血検査施行日: _____ 年 月 日 (妊娠 週 日)

2-2-2 BNP 値(必須): _____ pg/ml

クレアチニン: _____ mg/dl 白血球: _____ / μ l 赤血球:

$\times 10^4/\mu$ l Hb _____ g/dl Ht _____ %

血小板: _____ $\times 10^4/\mu$ l

2-3-1 心エコー検査施行日: _____ 年 月 日 (妊娠 週 日)

2-3-2 LVDd: _____ mm LVDs: _____ mm

IVS: _____ mm LVPW: _____ mm

LVEF(Teichholz): _____ % LVEF* (m-Simpson): _____ % *できれば Simpson

で

TMF: peak E velocity: _____ cm/s peak A velocity: _____ cm/s

DcT: _____ ms

TDI: Ea: _____ cm/s Aa: _____ cm/s

E/Ea:

2-3-3 心エコー検査施行日の血圧 (カルテ記載分で可) _____ / _____ mmHg

2-4 検査時使用薬剤 ()

上記分娩前検査で BNP 100、LVEF 50%、E/Ea 15 の
場合

産後も心エコーを行います

医師記入データシート 分娩情報

最終診断（妊娠高血圧症候群、リトドリン使用者のみ回答）

妊娠高血圧症候群（以下も記載） 診断時期 妊娠____週

妊娠高血圧腎症：妊娠 20 週以降に初めて高血圧かつ蛋白尿を発症

妊娠高血圧症：妊娠 20 週以降に初めて高血圧を発症

加重型妊娠高血圧腎症：高血圧症や蛋白尿が妊娠 20 週までに存在し、妊娠
20 週以降に併発・増悪するもの

子癇：妊娠 20 週以降に初回痙攣発作を起こし、てんかんや二次性痙攣が否定さ
れる

HELLP 症候群：肝酵素の上昇（AST 70U/L, LDH 600U/L）溶血（間接ビリルビ
ン 1.2mg/dl, 病的赤血球の出現）血小板減少（PLT 10 万/ μ l）

・高血圧の重症度

軽症：収縮期血圧 140mmHg 以上 160mmHg 未満、拡張期血圧 90mmHg 以上 110mmHg
未満

重症：収縮期血圧 160mmHg 以上、拡張期血圧 110mmHg 以上

・蛋白尿の重症度

軽症：24 時間尿による蛋白尿が 300mg/日以上 2g/日未満

重症：24 時間尿による蛋白尿が 2g/日以上

リトドリン使用

リトドリン点滴使用期間____週間

分娩時治療薬

なし

あり（ ）

分娩時合併症

なし

あり（ ）

分娩時輸血

なし
あり

医師記入データシート 分娩後早期（7日以内）検査

4-1 症状質問シートより 当てはまる症状の数 () 個

4-2-1 採血検査施行日：____年 月 日

4-2-2 BNP(必須)：____ pg/ml

クレアチニン：____ mg/dl 白血球：____ / μ l 赤血球：

× 10⁴/ μ l Hb ____ g/dl Ht ____ %

血小板：____ × 10⁴/ μ l

上記症状 2 個 or 当日 BNP 100 の場合

分娩前検査で BNP 100 or LVEF 50% or E/Ea 15 の場合

分娩後早期も心エコーを行います

4-3-1 心エコー検査施行日：____年 月 日

4-3-2 LVDD：____ mm LVDs：____ mm

IVS：____ mm LVPW：____ mm

LVEF(Teichholz)：____% LVEF* (m-Simpson)：____% *できれば Simpson

で

TMF: peak E velocity：____ cm/s peak A velocity：____ cm/s

DcT：____ ms

TDI: Ea：____ cm/s Aa：____ cm/s

E/Ea：

4-3-3 心エコー検査施行日の血圧（カルテ記載分で可） ____ / ____ mmHg

4-4 検査時使用薬剤 ()

LVEF 45%の場合、周産期心筋症症例登録をお願いします

[http://www.](http://www.周産期心筋症.com)

周産期心筋症.com

医師記入データシート 分娩 1 か月後検査

5-1 症状質問シートより 当てはまる症状の数 () 個

5-2-1 採血検査施行日：____年 ____月 ____日

5-2-2 BNP(必須)：____ pg/ml

クレアチニン：____ mg/dl 白血球：____ / μ l 赤血球：

$\times 10^4/\mu$ l Hb ____ g/dl Ht ____ %

上記症状 2 個 or BNP 100 の場合分娩後早期検査で LVEF 50% or E/Ea 15 or BNP 100 の場合 分娩 1 か月後も心エコーを行います

血小板：____ $\times 10^4/\mu$ l

5-3-1 心エコー検査施行日：____年 ____月 ____日

5-3-2 LVDd：____ mm LVDs：____ mm

IVS：____ mm LVPW：____ mm

LVEF(Teichholz)：____ % LVEF* (m-Simpson)：____ % *できれば Simpson

で

TMF: peak E velocity：____ cm/s peak A velocity：____ cm/s

DcT：____ ms

TDI: Ea：____ cm/s Aa：____ cm/s

E/Ea：

5-4 1 か月健診での血圧 (カルテ記載分で可) ____ / ____ mmHg

5-4 検査時使用薬剤 ()

LVEF 45%の場合、周産期心筋症症例登録をお願いします
<http://www.周産期心筋症.com>

医師記入データシート 分娩 6か月後調査

4-1 予後確認日：____年 月 日

4-2 心筋症・心不全の発症

なし あり 発症日：____年 月 日

ありの場合、周産期心筋症症例登録をお願いします

<http://www.周産期心筋症.com>

目

質問シート（分娩前） 記載日付： 年 月

- (1) 現在お歳はおいくつですか () 歳
- (2) 現在の妊娠を含まずに、今まで妊娠した回数と出産した回数を教えてください 妊娠 () 回、 出産 () 回
- (3) 身長 () cm、妊娠前の体重 () kg、現在の体重 () kg
- (4) 分娩予定日はいつですか () 年 () 月 () 日
- (5) これまでにかかった病気はありますか (丸で囲む) ある ない
あると答えた方は、何という病気ですか ()
- (6) 血縁関係にあるご家族の中で、以下の病気の方はいらっしゃいますか
また、ある場合は、どなたがそのご病気ですか 高血圧 ある () ない
糖尿病 ある () ない
拡張型心筋症 ある () ない
- (7) たばこを吸いますか はい いいえ
- (8) 次のうち、現在あてはまる症状があれば、 にチェックをお願いします。
軽い動作や安静にしている時の息切れ
咳 (特に横になった時)
重度のむくみ
体のだるさ
動悸、脈の乱れ
過度の体重増加 (2 kg/週以上や妊娠経過を通して 15 kg以上の増加など)
胸痛

上記の症状は、正常の妊娠経過でも感じる症状ですが、「程度がひどい」と思われましたら、チェックを入れてください。



目

質問シート（分娩前） 記載日付： 年 月

（１）次のうち、現在あてはまる症状があれば、 にチェックをお願いします。

軽い労作、もしくは安静時の息切れ

咳（特に横になった時）

重度のむくみ

体のだるさ

動悸、脈の乱れ

過度の体重増加（分娩後は体重が減るはずだが、かえって増えてきているなど）

胸痛

上記の症状は、正常の妊娠経過でも感じる症状ですが、「程度がひどい」と思われましたら、チェックを入れてください。



質問シート（分娩後） 記載日付： 年 月

（１）出産はいつされましたか（ ）年
（ ）月（ ）日

（２）分娩方法はどちらでしたか経膈分娩
帝王切開

（３）輸血は必要でしたか はい いいえ

目

(4) 次のうち、現在あてはまる症状があれば、 にチェックをお願いします。

軽い労作、もしくは安静時の息切れ

咳(特に横になった時)

重度のむくみ

体のだるさ

動悸、脈の乱れ

過度の体重増加(分娩後は体重が減るはずだが、かえって増えてきてい

るなど)

胸痛

上記の症状は、正常の妊娠経過でも感じる症状ですが、「程度がひどい」と思われましたら、チェックを入れてください。



症状質問シート（分娩1か月後）

次のうち、現在あてはまる症状があれば、 にチェックをお願いします。

軽い労作、もしくは安静時の息切れ

咳（特に横になった時）

重度のむくみ

体のだるさ

動悸、脈の乱れ

過度の体重増加（2 kg/週以上や妊娠経過を通して15 kg以上の増加など）

胸痛

上記の症状は、正常の妊娠経過でも感じる症状ですが、「程度がひどい」と思われましたら、チェックを入れてください。



ご協力、どうもありがとうございました。

(資料 4)

「周産期心筋症」研究 中長期的ロードマップ

