

201510002A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

周産期（産褥性）心筋症の、早期診断スクリーニング検査  
の確立と抗プロラクチン療法の有効性の検討を含む、  
診断・治療ガイドライン作成研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神谷 千津子

平成28（2016）年3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業

周産期（産褥性）心筋症の、早期診断スクリーニング検査  
の確立と抗プロラクチン療法の有効性の検討を含む、  
診断・治療ガイドライン作成研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神谷 千津子

平成 28 (2016) 年 3 月

# 目 次

## I. 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 神谷 千津子	1
---	---

(資料 1) 周産期心筋症の早期診断のための多施設共同研究ホームページ概要

(資料 2) 厚生労働科学研究費補助金「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」第 3 回研究会議 資料

(資料 3) 周産期（産褥性）心筋症診断ガイドライン（案）

## II. 分担研究報告書

1. 周産期心筋症の前向き症例登録研究と成果報告	19
吉松 淳、池田 智明	
(資料 1) 前向き症例登録研究 News Letter No.4	
(資料 2) 第 2 回周産期心筋症ミーティングプログラム	
2. 周産期心筋症の病理組織研究	29
植田 初江、大郷 恵子	
3. 周産期心筋症の遺伝子研究	32
大谷 健太郎、岸本 一郎	
(資料) 周産期心筋症の遺伝子解析結果	
4. 子癩前症患者血清において Vasoinhibin 量と Cathepsin D 活性が上昇する	38
大橋（石田）充代、秦 健一郎	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	55
-----------------	----

# I .総括研究報告書

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。息切れなどの心不全症状は、正常妊産褥婦も訴える症状であるうえ、初診医は心不全診療に不慣れた産科医や一般開業医であることが多く、診断遅延傾向にある。そこで我々は複科融合の診療研究体制を組み、全国症例登録を平成 22 年 10 月より継続実施している。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判明した。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(PREACHER II)、前向きに心筋症の発症を捉え、検査の適切な対象者、時期、方法、費用対効果を検討し、産科医も簡便に行える早期診断法を確立する。現在、全国 12 施設が研究協力し、約 100 症例集積している。研究ホームページを設置、UMIN 臨床試験登録をした。1000 例登録目標に、今後さらに参加施設増加予定である。そして、この早期診断法を含む診断ガイドラインを作成、平成 31 年学会承認を目標としている。ワーキンググループによる診断ガイドラインドラフトを作成した。

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・同上 臨床研究部・心臓血管内科・部長  
植田 初江・同上 臨床検査部病理循環器病理学・部長

岸本一郎・同上 糖尿病・代謝内科・医長

大谷健太郎・同上 研究所再生医療部・研究員

秦 健一郎・成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部・部長

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

### ① 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。

本研究は、平成22年より継続実施している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、早期診断スクリーニング検査確立

のためのPREACHER II研究と題し、UMIN-CTR登録を行った(ID 000020345)。データ登録用サーバーを設立し、研究専用ホームページから、共同研究機関がデータ登録を随時更新できるシステムを構築している(資料1、URL: <https://www.ahit.co.jp/preacher2/>)。

### ② 診断ガイドラインの作成：

息切れ、浮腫、動悸などの心不全症状は、健常妊産褥婦も訴える症状と類似している。そのため、本人が症状を我慢したり、医療従事者が妊娠による症状と判断したり、周産期心筋症は全般に診断遅延傾向にある。

そこで、①の研究をもとに、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掲載し、普段心不全診療に不慣れな産科医や一般内科医でも、簡便に心不全スクリーニングできるガイドライン作成を目標とする。

また、除外診断名であり、臨床像が不鮮明な周産期心筋症を明確に定義し、医療従事者間で疾患概念を共有するため、病理組織診断、MRIや心超音波画像診断、遺伝子検査など、多岐にわたる内容の診断ガイドラインを作成する。

#### (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

#### ① ハイリスク妊婦における早期診断検査研究：

現在、国立循環器病研究センター、三重大学、浜松医科大学、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、筑波大学、都立墨東病院、九州大学、静岡県立こども病院、北里大学、成育医療研究センターで研究開始され、聖路加国際病院、帯広厚生病院で倫理委員会研究申請中である

(2015年3月現在)。すでに100例ほどの症例を得、今後も協力施設を追加予定である。3年間で1000症例の登録を目標とする。

研究経過について、2016年3月19日、「第2回 周産期心筋症ミーティング（仙台）」にて報告した。

#### ② 診断ガイドラインの作成：

平成27年9月に、診断ガイドライン作成ミーティングを行った（添付資料2）。早期診断用フローチャート、病理診断や画像診断手引き、遺伝子検査まで網羅した、診断ガイドラインの作成を目標とし、そのドラフトを作成した（添付資料3）。今後関連学会と連携を

とり、平成31年にガイドラインの発行・承認を得る。

また、病理組織研究の成果について各学会で発表を行った（分担研究報告書参照）。遺伝子研究については、米独と共同研究を行い、患者の15%に拡張型心筋症関連遺伝子を認めること、最大危険因子である妊娠高血圧症候群合併患者には、ほとんど拡張型心筋症関連遺伝子を認めないことを、2016年1月 *New England Journal of Medicine* で報告した。また、ANP・BNP受容体欠損マウスが、授乳に伴い心筋症心不全を発症することを突き止め、患者群でのANP・BNP関連遺伝子と周産期心筋症の関連について検討し、学会発表を行った。（分担研究報告書参照）

### 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、これらの因子を有する患者を早期診断する目的で多施設共同研究を開始した（PREACHER II）。現在12施設が研究開始し、100例あまりの症例を得ている。研究は当初の予定通りに進行している。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い、産科・循環器科・病理・画像診断・遺伝子解析・基礎研究からなる、他に類を見ない学際的研究組織を構築している。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、方法を検討し、早期診断法を開発し、診断ガイドラインを作成する。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、早期診断で、入院治療の回避や慢性化の阻止など、予後改善が大きく期待される。また、本診断ガイドラインは、周産期診療を主に行う産科医も簡便に心不全を診断できることを目標とする。

平成 27 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継続し、12 施設、約 100 症例の参加をみている。ガイドライン作成のための研究班も立ち上げ、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) Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA,

Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsich E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J 3rd, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z, IMAC-2 and IPAC Investigators 「Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies」 The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 374(3),233-241,2016

- 2) 神谷千津子「母性内科の最前線—循環器疾患合併妊娠のリスクと診療の実際」週刊医学のあゆみ 256(3),219-224,2016
- 3) 神谷千津子「久馬論文に対する Editorial Comment」心臓 48(2),159,2016
- 4) 神谷千津子 「心疾患患者の妊娠・出産の適応・管理」今日の治療指針 2015
- 5) 神谷千津子「Q38 周産期心筋症と診断されました。治療法と予後について解説してください」産科診療Q&A 2015
- 6) Ryojun Nakajima, Michiyo Ishida, Chizuko A. Kamiya, Jun Yoshimatsu, Mika Suzuki, Asuka Hirota, Tomoaki Ikeda, Toshio Harigaya Elevated Vasoinhibin Derived from Prolactin and Cathepsin D Activities in Sera of Patients with Preeclampsia Hypertension Research 38(12),899-901,2015
- 7) 神谷千津子「特集—希少な心血管疾患を見直す—周産期（産褥）心筋症」循環器内科 78(4),360-365,2015



- 8) 神谷千津子「周産期心筋症」産婦人科の  
実際 64(2);167-173,2015
- 9) 神谷千津子「妊娠と循環器疾患を識る」  
Heart View 19(2);58-63,2015
2. 学会発表
- 1) 神谷千津子「循環器内科から妊産婦死亡防  
止に向けた提言」第 68 回日本産科婦人科  
学術講演会 4.24/16 東京 (予定)
- 2) 神谷千津子 「循環器疾患合併妊娠と心血  
管エコー～検査のタイミングとみるポイン  
ト～」第 21 回北海道心血管エコー研究会  
3.25/16 北海道
- 3) 神谷千津子 シンポジウム：心疾患を有す  
る妊婦への対応「The Diagnosis and  
Management of Peripartum  
cardiomyopathy」第 80 回日本循環器学  
会・学術集会 3.18/16 仙台
- 4) 神谷千津子「心疾患合併妊婦の管理」第 4  
回麻酔科医のための産科麻酔プロフェッシ  
ョナルセミナー 3.5/16 東京
- 5) Chizuko Kamiya 「Prolactin fragment  
values and effects of anti-plolactin  
therapy in patients with peripartum  
cardiomyopathy」The 4th International  
Congress on Cardiac Problems in  
Pregnancy 2.22/14 Las Vegas
- 6) 神谷千津子「周産期心筋症における抗プロ  
ラクチン療法と心機能予後：全国他施設前  
向き共同研究途中経過報告」CVMW2015  
心血管代謝週間 第 37 回心筋生検研究会  
12.11/15 神戸
- 7) 神谷千津子 「周産期心筋症の最新知見～  
病因から治療まで～」第 8 回 Sapporo  
Metabolic & CV Forum 11.26/15 札幌
- 8) 神谷千津子「妊娠高血圧症候群における心  
血管パラメーターの変化」第 36 回日本妊  
娠高血圧学会学術集会 9.11/15 北海道
- 9) 神谷千津子「周産期心筋症における抗プロ  
ラクチン療法の有効性について：全国多施  
設向き共同研究途中経過報告」第一回日本  
心筋症研究会 東京 7.4/15
- 10) 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
- 11) 神谷千津子「心血管疾患合併妊娠の変遷と  
予後～母性内科医の役割～」第 112 回日本  
内科学会総会・講演会 2015 年 4 月 京都
- 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

(資料1) 周産期心筋症の早期診断のための多施設共同研究ホームページ概要

ID、パスワード入力後のトップページ

PREACHER2

EF<45%になったらPREACHERに登録 PREACHER

榎谷千津子 先生

ホーム
ユーザー
国定文
お知らせ
資料
ユーザー用データ
ログ
受信データ
イベント
ログアウト

データアップロード  
一般ユーザー用

各施設からのファイルを受信

**お知らせ**

Q&A 公開 2015.12.02

データ入力時の注意事項の追加や、資料ダウンロードのQ&A公開の案内など、ご留意ください。

ホームページ公開 2015.02.12

PREACHERのホームページが公開されました。

**イベント**

まだ追加のイベント作成してイベントが公開されたイベントがありません。

**本研究について**

高存続心筋症（存続心筋症：PPCM）は、妊産婦の間において非常に重要な疾患の一つであると考えられています。この疾患は現在ほとんど知られていません。

妊産婦・産科病棟の心不全が原因で産科病棟における心臓病歴を持つ妊産婦の中には、妊娠中の心不全に不安や不安定な状態を伴った妊産婦や一般病棟で発生した妊産婦が少なくありません。また、妊産婦の中には、妊娠中の心不全が原因で発生した妊産婦が少なくありません。また、妊産婦の中には、妊娠中の心不全が原因で発生した妊産婦が少なくありません。

このような妊産婦の病態で、母体死に至る場合や合併症は多く見られます。しかしながら、現時点では、妊産婦の心不全は、多発性心不全や心不全の発症といった妊産婦を持つ患者の心不全の発症は多く見られます。また、妊産婦の心不全が原因で発生した妊産婦が少なくありません。

これらの発見から、PPCMの発症因子を持つ患者を対象にスクリーニング検査を行い、心不全発症を早期に診断することで、妊産婦の予後を大幅に改善できると考えられます。

本研究は多施設共同研究を実施することで、BNP-3等の検査マーカー・心エコー検査が診断の早期診断に有用な診断を構築することを目的としています。

**資料ダウンロード**

■ 研究計画書20150217.docx	2015.02.17
■ 妊産婦の心不全の診断基準・問巻書20150217.docx	2015.02.17
■ PREACHER2_アンケート(採用)_20151126.docx	2015.11.26
■ PREACHER2_アンケート_20151126.xlsx	2015.11.26
■ 使用同意書.docx	2015.11.26
■ Q&A_20151202.docx	2015.12.02

X

2015.11.11 14:12:22 最新

研究についての連絡先： 周産期心筋症全国調査事務局 池田 聡明・榎谷 千津子（国立循環器病研究センター 周産期・産科 内）  
 〒565-0865 大阪府吹田市藤白台5-7-1 TEL：06-6833-5012（外線：8581） E-mail：ppcm@ncvc.go.jp

AHIT

Advanced Biomarker  
 Information Technology

医療現場のワークフローを構築した専門スタッフが、IT技術と臨床の融合を目指し、医師主導の多施設共同臨床研究を幅広くサポートいたします。

参加施設一覧

**PREACHER2** EF<45%になったらPREACHERに登録 **PREACHER**

神谷千津子 先生

ホーム ユーザー 医定義 お知らせ 資料 ユーザー用データ ログ 受信データ イベント ログアウト


ユーザー新規登録

ユーザーID	ユーザー名	所属病院・施設名	有効期限
		国立循環器病研究センター	2030.03.31
		AHIT	2030.03.31
		国立循環器病研究センター	2030.03.31
		三重大学	2030.03.31
		トヨタ記念病院	2030.03.31
		神戸医科大学	2030.03.31
		大阪府立母子保健総合医療センター	2030.03.31
		国立循環器病研究センター	2030.03.31
		国立循環器病研究センター	2030.03.31
		浜松医科大学	2030.03.31
		自治医科大学	2030.03.31
		三重大学	2030.03.31
		トヨタ記念病院	2030.03.31
		大阪府立母子保健総合医療センター	2030.03.31
		国立循環器病研究センター	2030.03.31
		九州大学	2030.03.31
		AHIT	2030.08.06
		国立循環器病研究センター	2030.03.31
		静岡医科大学病院	2030.03.31
		アスト病院	2030.03.31
		北里大学	2030.03.31
		徳島大学	2030.03.31
		大阪府立母子保健総合医療センター	2030.03.31

研究についての連絡先： 周産期心臓病全国調査事務局 池田 智明・神谷千津子（国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 内）  
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1 TEL：06-6833-5012（内線：8681） E-mail：pccm@ncvc.ou.jp

**AHIT** Advanced Harmonized Information Technology

医療現場のワークフローを支援した専門スタッフが、IT技術と臨床の統合を目指し  
医師主導型施設共同臨床研究を幅広くサポートいたします。



資料登録画面

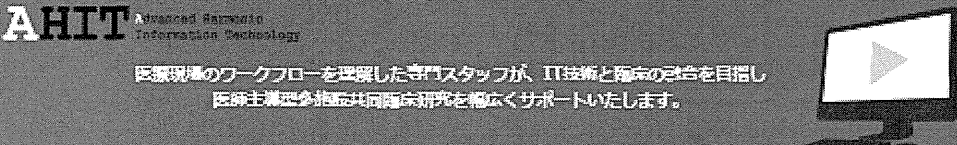
**PREACHER2** EF<45%になったらPREACHERに登録 **PREACHER**  
 神谷千津子 先生  
[ホーム](#) [ユーザー](#) [Q&A](#) [お知らせ](#) [資料](#) [ユーザー用データ](#) [ログ](#) [受信データ](#) [イベント](#) [ログアウト](#)

資料新規登録

並び順	表示ファイル名 (ファイル名)	日付	削除
▼ Q010	(研究計画書20150217.docx)	2015.03.12	削除
▲ Q020	(PRCMウイルス対策説明書・同意書20150217.docx)	2015.03.16	削除
▼ Q020	(データシート20150217.docx)	2015.03.16	削除
▲ Q031	(PREACHER2_データシート(汎用)_20150916.docx)	2015.09.16	削除
▼ Q032	(PREACHER2_データシート(汎用)_20151021.docx)	2015.10.21	削除
▲ Q032	(PREACHER2_データシート(汎用)_20151029.docx)	2015.10.29	削除
▼ Q033	(PREACHER2_データシート(汎用)_20151126.docx)	2015.11.27	削除
▲ Q040	(PREACHER2 データシート_20150916.xlsx)	2015.09.16	削除
▼ Q041	(PREACHER2 データシート_20151021.xlsx)	2015.10.21	削除
▲ Q042	(PREACHER2_データシート_20151029.xlsx)	2015.10.29	削除
▼ Q043	(PREACHER2_データシート_20151116.xlsx)	2015.11.16	削除
▲ Q044	(PREACHER2_データシート_20151126.xlsx)	2015.11.27	削除
▼ Q050	(施設番号.docx)	2015.11.26	削除
▲ Q060	(Q&A_20151202.docx)	2015.12.02	削除

研究についての連絡先： 感染症センター全国調査事務局 池田 智明・神谷 千津子（国立感染症研究所 周産期・婦人科 内）  
 〒565-0865 大阪府吹田市緑台5-7-1 TEL：06-6833-5012（内線：8681） E-mail：ppcm@nccvc.go.jp

**AHIT** Advanced Hospital Information Technology  
 医療現場のワークフローを支援した専門スタッフが、IT技術と臨床の統合を目指し  
 医師主導型多施設共同臨床研究を幅広くサポートいたします。



(資料2) 厚生労働科学研究費補助金  
「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」  
第3回研究会議

記

開催日時：平成27年9月18日(金) 18:00～19:00

会場：TKPガーデンシティPREMIUM横浜ランドマークタワー 中会議室2(2503)  
(神奈川県横浜市西区みなとみらい2丁目2番1号 横浜ランドマークタワー25F)

出席者(順不同)： 江口 和男先生(自治医科大学)  
石津 智子先生(筑波大学)  
兵藤 博信先生(都立墨東病院)  
川松 直人先生(聖路加国際病院)  
小板橋 俊美先生(北里大学)  
鈴木 一有先生(浜松医科大学)  
小口 秀紀先生(トヨタ記念病院)  
鶴飼 真由先生(トヨタ記念病院)  
池田 智明先生(三重大学)  
久保 倫子先生(三重大学)  
二井 理文先生(三重大学)  
田中 博明先生(桑名東医療センター)  
田中 佳世先生(桑名東医療センター)  
山田 博胤先生(徳島大学)  
今泉 悠希先生(福岡県小竹町立病院)  
大丸 貴子先生(九州大学)  
堀内 緑先生(国立循環器病研究センター)  
神谷 千津子(国立循環器病研究センター)

- ① 周産期(産褥性)心筋症の早期診断スクリーニング検査多施設共同研究の詳細について ～プロトコール、データシート、データ登録方法～ 神谷 千津子
- ② 各施設の進捗状況の確認  
三重大学でのこれまでの症例について 二井 理文先生
- ③ 課題点の検討、相乗り研究について 神谷 千津子
- ④ 診断ガイドラインについて 池田 智明先生

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のための  
第3回研究会議 資料

2015年9月18日 横浜

1. スライド資料
2. データシート最新版
3. PREACHER Newsletter No. 3(別添)
4. 診断ガイドライン作成ロードマップ(別添)

## 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

### 第3回研究会議

2015年9月18日

## PPCMゲノム解析～DCM関連～

- 43 genes associated with DCM, including *TTN*

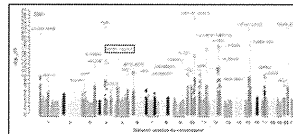
	GroupA	GroupB	GroupC	GroupD	GroupE	GroupF	Total
Source	Temple	Penn	Germany	Japan	IMACI	IPAC	
Subjects, No.	20	26	10	9	34	83	172
Age, yr	34.23/±7.6	34.15/±7.4	34.39/±6.7	30.83/±8.4	31.23/±6.8	29.89/±6.3	31.35/±6.7
African descent (%)	5(50)	16(62)	5(50)	0(0)	11(32)	24(29)	61(35)
LVEF (%)	10.9/±8.9	30.019/±13.5	27.63/±10.8	29.13/±10.1	27.29/±7.4	29.89/±9.7	28.69/±10.4
mutation positive, No. (%)	23(20)	11(4)	11(10)	23(2)	84(4)	16(19)	33(19)
mutation and Clin, No. (%)	0(0)	0(0)	1(10)	1(1)	4(1)	11(13)	17(10)

## 研究背景

	PREACHER 2010～ n=75	日本 <sup>1</sup> 2006 n=102	ドイツ <sup>2</sup> 2010 n=115	アメリカ <sup>3</sup> 2005 n=100
平均年齢(歳)	36.1	32.7	34	30.7
平均経産回数	1.7	1.7	2	2.6
初産婦(%)	59	55	-	37
危険因子				
妊娠高血圧症候群(%)	40	42	45	43
子宮収縮抑制剤(%)	20	14	4	19
多胎妊娠(%)	4	15	15	13
拡張型心筋症の家族歴	8	4	-	-
PPCMの家族歴	1	0	-	-

<sup>1</sup>Kamiya C, et al. *Circulation Journal*. 2011; <sup>2</sup>Haghighi A, et al. *Basic Res Cardiol*. 2013; <sup>3</sup>Shiwa K, et al. *Lancet*. 2006

## PPCMゲノム解析～高血圧関連～



ナトリウム利尿ペプチドリアランス  
受容体遺伝子の変異は  
高血圧・心血管疾患のリスク因子

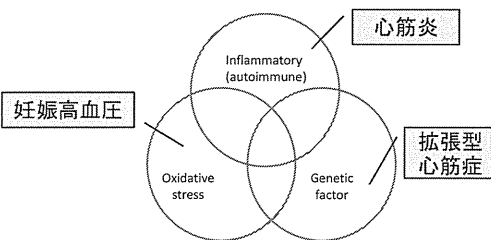
Nature 2011; 478: 103-109.  
Nat Genet 2011; 43: 531-538.

周産期心筋症患者ではANP3の遺伝子変異

		正常産婦 (n=35)	周産期心筋症患者 (n=22)	
<i>rs1173771</i>	AA (Major)	9 (26%)	1 (5%)	P=0.0486
	GA	15 (43%)	8 (36%)	
	GG (Minor)	11 (31%)	13 (59%)	
<i>rs1173766</i>	TT (Major)	9 (26%)	1 (5%)	P=0.0486
	CT	15 (43%)	8 (36%)	
	CC (Minor)	11 (31%)	13 (59%)	

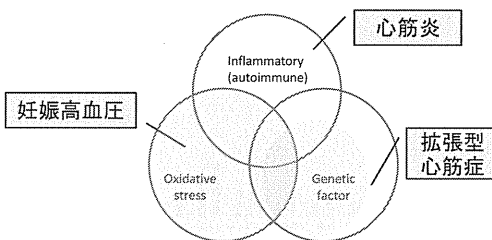
ANP関連遺伝子が正常産婦と患者間で相違

## 周産期心筋症の病因up-to-date



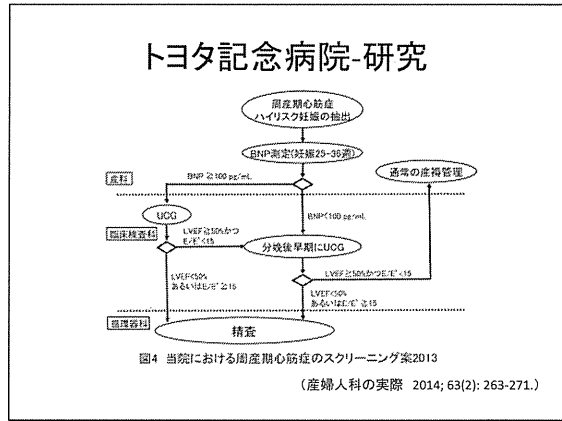
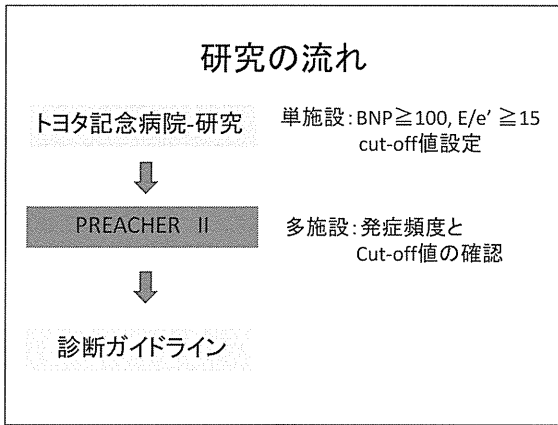
The 3<sup>rd</sup> International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

## 周産期心筋症の病因up-to-date



早期診断できないか？

The 3<sup>rd</sup> International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy



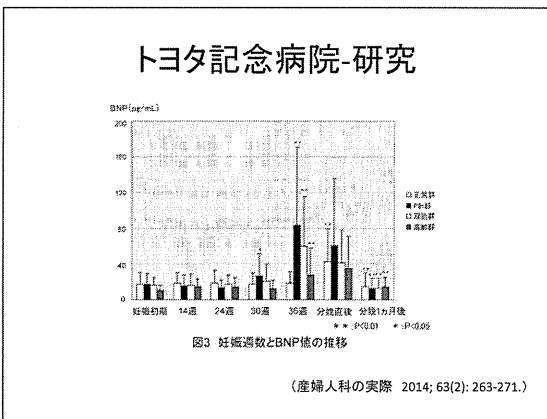
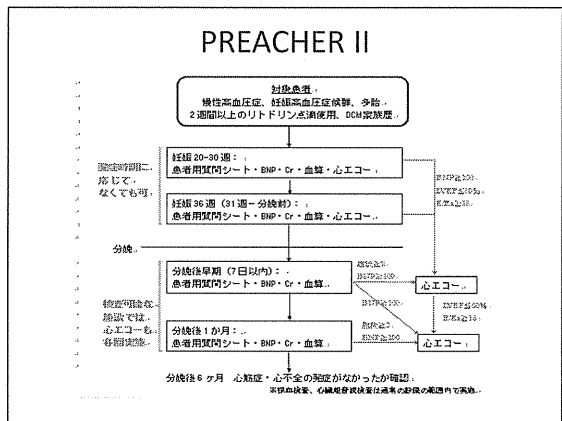
### トヨタ記念病院-研究

表2 妊娠36週のBNP値と周産期心筋症の発症率

	妊娠36週 BNP $\geq$ 100 pg/mL	PPCM発症	発症率(%)
正常群(138例)	0	0	0
PIH群(62例)	13*	2	15.4
双胎群(46例)	6*	1	16.7
高齢群(44例)	3*	0	0

PPCM: peripartum cardiomyopathy \* P<0.01 重複あり

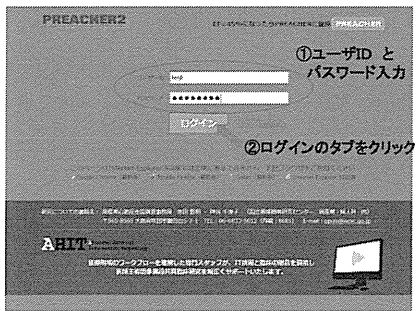
(産婦人科の実際 2014; 63(2): 263-271.)



- ### データ収集方法
- ① データシートにデータ記入(被験者、医師)
  - ② 専用エクセルファイルに入力
  - ③ 専用サーバーにアップロード
  - ④ 事務局データマネジメント(欠損値、外れ値などの確認)
  - ⑤ データ固定後連結、専用サーバーにアップロード

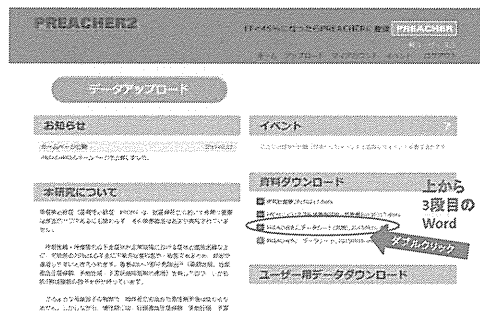


https://www.ahit.co.jp/preacher2/



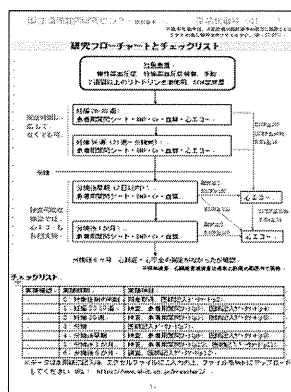
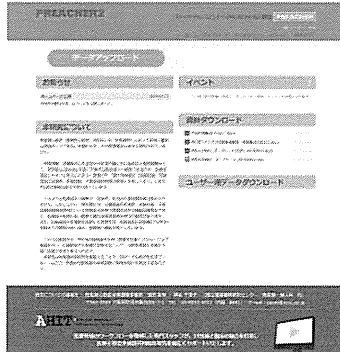
テスト用  
ID: test  
PW: IKqmwndQ

## データシートのダウンロード



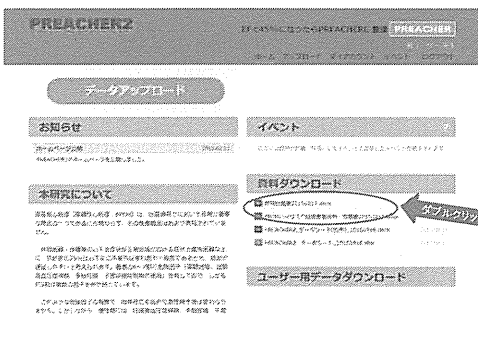
上から  
3段目の  
Word  
をクリック

## ログインすると...



拡大

## 研究計画書、説明・同意書



## PREACHER II データシート

### チェックリスト

実施確認	実施時期	実施項目
0	対象症例の判別	同意取得、医師記入シート(p2)
1	1: 経路 20-30 週	検査、患者用質問シート(p5)、医師記入シート(p6)
2	2: 経路 35 週	検査、患者用質問シート(p5)、医師記入シート(p6)
3	3: 分娩	医師記入シート(p7)
4	4: 分娩後早期	検査、患者用質問シート(p5)、医師記入シート(p6)
5	5: 分娩後 1 か月	検査、患者用質問シート(p5)、医師記入シート(p6)
6	6: 分娩後 6 か月	検査、医師記入シート(p7)

※データは本用紙に記入後、エクセルファイルにご入力の上、ファイルをxlsx にアップロードしてください。URL: <https://www.ahit.co.jp/preacher2/>

お手元の最新版をご確認ください

発症時期に応じて無くても可



## Q. アップロードのタイミング

- ① 適時
- ② 定期的に(1か月ごと、2か月ごと、3か月ごと)
- ③ 1症例退院もしくはフォロー終了ごと

## 連結データのダウンロード

PREACHER2

データアップロード

お知らせ

イベント

本研究について

資料ダウンロード

ユーザー用データダウンロード

## アカウント情報の変更時

PREACHER2

データアップロード

お知らせ

イベント

本研究について

資料ダウンロード

ユーザー用データダウンロード

## 問題点

- ・施設ごとの対象患者などの設定  
例: 大阪府立母子センター・母性内科に回ってくる妊婦高血圧症候群患者のみ対象  
静岡県立こども病院・重症妊婦高血圧症候群がほとんどであり、入院後ただちに  
娩出を余儀なくされるため、入院時点 BNP測定、分娩後 同意を得て産科入院  
中に心エコー施行
- ・施設ごとの説明会の開催など
- ・ほかに参加いただける施設の候補

## マイアカウント

PREACHER2

アカウント情報変更

ユーザID

パスワード

メールアドレス

検索

キャンセル

## 次回予定

第80回日本産婦科学会学術集会

日新80年  
日本の産婦科学の過去・現在・未来  
～日本産婦科学会創設80周年～

2016年3月18日(土)～20日(月)

下川 宏明 会長挨拶

Year 102

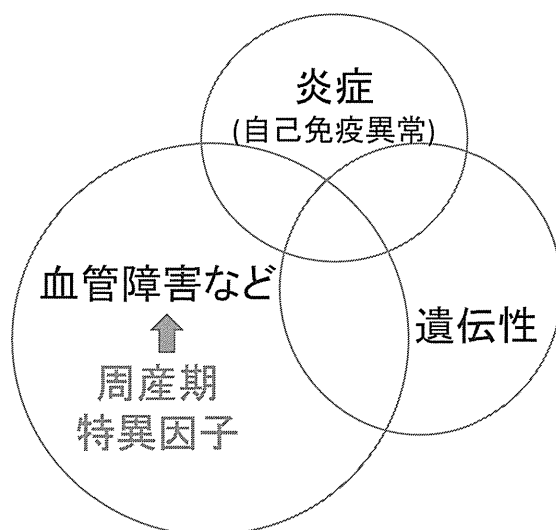
本日はどうもありがとうございました

(資料3) 周産期(産褥性)心筋症診断ガイドライン(案)

1. 疾患概念
2. 診断基準
3. 疾患概要
4. ハイリスク症例における早期診断法
5. 病理組織学的診断
6. 画像診断(MRIなど)
7. ゲノム解析

1. 疾患概念について

様々な疾患背景を持つ heterogeneous な疾患群である。主な疾患背景として、血管障害、炎症、遺伝が挙げられる(患者の4割は、全身性に血管障害を来す妊娠高血圧症候群を合併し、遺伝子解析では2割が既知の心筋症関連遺伝子を持ち、心筋組織解析では4割に炎症性リモデリング像を認める)。これらの背景に、周産期特有の循環動態や分泌ホルモンのダイナミックな変化が負荷となり、惹起される心筋症、心不全である。



2. 診断基準

妊娠21週(後半)から産後半年の妊婦に、原因不明の左室収縮能低下(左室駆出率<45%)を来す心筋症

参考) これまで提唱された診断基準一覧

診断基準	
ヨーロッパ心臓病学会の心筋症分類	非家族性で拡張型心筋症の遺伝背景を持たない、妊娠に関連した心筋症
アメリカ心臓協会の心筋症の分類と診断基準	左室機能障害と拡張、心不全を呈する、希少性後天性の原発性心筋症
米国 NHLBI と希少疾患対策局のワークショップ	①分娩前1ヶ月から分娩後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