

201510002B

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26年度～27年度 総合研究報告書

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 26 年度～27 年度

総合研究報告書

研究代表者 神谷 千津子

平成 28(2016)年 3 月

# 目 次

## I. 総合研究報告書

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
---	---

## II. 資料

(資料 1) 研究計画書	
(資料 2) 説明文書・同意書	
(資料 3) データシート	
(資料 4) 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 5) 日本循環器学会ホームページ内案内文（前向き症例登録研究）	
(資料 6-①) 「第 2 回周産期心筋症ミーティング」プログラム	
(資料 6-②～⑤) 「第 2 回周産期心筋症ミーティング」発表資料	
(資料 7-①) 前向き症例登録研究 News Letter No.3	
(資料 7-②) 前向き症例登録研究 News Letter No.4	
(資料 8) 厚生労働科学研究費補助金「周産期（産褥）心筋症の、早期スクリーニング検査の確立と 診断治療ガイドライン作成」第 3 回研究会議資料	
(資料 9) 周産期（産褥性）心筋症ガイドライン（案）	

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# I .総合研究報告書

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な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(PREACHER)を平成 22 年 10 月より継続実施している。臨床データだけでなく、血液検体、心筋組織、急性期 MRI 画像、DNA 検体の収集を行っており、診断に直結する成果が得られている。また、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から、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 施設の研究協力のもと、約 100 症例まで集積している。研究ホームページ設置、UMIN 臨床試験登録をはじめ、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するなど、研究は当初の予定通りに進行している。得られた成果をもとに、診断ガイドラインを作成、平成 31 年学会承認を目標とする。

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。

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

周産期心筋症は、間接母体死亡原因の主因の一つである。未曾有の少子化が進行する我が国において、母児生命を救い、より安全な妊娠出産を実現することは非常に重要である。周産期心筋症患者の1割が死亡もしくは心移植待機となっており、早期診断法を含む診断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のための検査研究 (PREACHER II)

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）。そこで本研究は、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)を基盤とし、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。

2014年6月に基本プロトコールを作成し、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（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）。

研究略称を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た（資料4、<https://www.ahit.co.jp/preacher2/>）。

### ② 全国多施設症例登録研究 (PREACHER: PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension Essential Research)

平成22年から新規診断症例の前向き症例登録研究 (PREACHER: UMIN-CTR ID 0000 05629)を継続実施している。

症例登録基準：

- 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

日本循環器学会の大規模臨床試験後援を受け、症例登録医に専門医更新単位が付与される学会支援を得ている(資料5)。また、症例登録ホームページ(<http://www.周産期心筋症.com>)では、疾患情報ホームページへのアクセスや、疾患についての患者家族向け説明文書のダウンロードが可能であり、希少性のため疾患情報が少ない当該疾患の概要を簡便に知ることができる。

診断時、2週後、3か月後、半年後、1年後の計5 visitにおける臨床データ、血液検体の集積と、検査を実施し同意が得られた症例では、心筋生検検体、DNA検体、MRI画像の集積も行っている。得られた成果を、診断ガイドラインに反映する。

### ③ 病理診断研究

周産期心筋症は心疾患の既往のない妊産婦が妊娠中および産褥期に重篤な心不全を発症する疾患で、病因は不明であるが多因子と推定されている。欧米での組織学的検討では心筋炎も高率に報告されているが、稀な疾患であることから、日本人の周産期心筋症患者における組織学的な心筋炎の合併率や、心筋炎以外の組織学的特徴は明らかにされていない。そこで、2001年から2015年までに心筋生検を施行した周産期心筋症19例(当院18例、三重大学1例)を対象とし、臨床背景を調べると共に、HE染色およびマッソントリクローム染色標本を用いて組織学的検討を行った。

### ④ 遺伝子診断研究

周産期心筋症は除外診断名であり、拡張型心筋症や炎症性疾患、血管障害などが関与するheterogeneousな疾患群であると考えられる。拡張型心筋症の家族歴を持つ患者は、慢性期に心機能回復度が悪いことが知られている。一方、平成20年に本研究班が行った周産期心筋症の全国アンケート調査では、血管障害が主病態と考えられる妊娠高血圧症候群を合併した患者の心機能回復度が高いことを明らかにし、世界に先駆けて報告した。

このような異なる疾患背景を鑑別する検査として、遺伝子検査が有用である可能性が極めて高い。そこで、本研究では、PREACHER参加症例や周産期心筋症の既往を持つ患者で書面により同意を受けた周産期心筋症患者22例および正常産婦35例から得られたゲノムDNAを用い、以下の2点について遺伝子解析を実施した。

#### 1) 拡張型心筋症関連遺伝子

アメリカ、ドイツ、日本3か国の周産期心筋症患者172人において、以下の拡張型心筋症関連43遺伝子についてスクリーニング検査を行った。

ABCC9 ACTC1 ACTN2 ANKRD1 BAG3 CAV3  
CRYAB CSRP3 CTF1 DES DSP DMD DNAJC19  
DSG2 DTNA EMD FKTN FXN ILK LAMA2  
LAMA4 LAMP2 LDB3 LMNA MYBPC3 MYH6  
MYH7 NEXN PDLIM3 RBM20 SCN5A SDHA  
SGCD SYNE1 SYNM TAZ TCAP TNNC1 TNNI3  
TNNT2 TPM1 TTN VCL

#### 2) ナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子

心臓で産生・分泌される循環ホルモン ANP・BNP(心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチド)は、循環器領域において利尿・ナトリウム利尿、血管拡張等の様々な生理作用を有する。先般、我々はANP・BNPの共通の受容体 Guanylyl Cyclase-A(GC-A)の遺伝子欠損マウス(GC-A-KO)が、授乳によって有意な心機能低下を伴う心肥大・心線維化を呈する事を見出した。産褥期に母体心に急激な変化が認められることから、GC-A-KOは周産期心筋症のモデルマウスである可能性が考えられ、また、ANP・BNP/GC-A系は周産期心筋症に対する治療標的となり得る可能性がある。

また、近年の世界的規模のゲノムワイド研究により、ナトリウム利尿ペプチド系関連遺伝子座における遺伝子変異が、妊娠高血圧症候群や子癩前症などの周産期疾患患者で認められることが明らかとなっており、周産期心筋症にナトリウム利尿ペプチド系が関与している可能性は十分に考えられる。そこで、過去に高血圧および心肥大との関連が報告されているナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子(GC-A、Corin、ANP/BNP)の遺伝子型と、高血圧・心血管疾患のリスク因子であるナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体(NPR3)の遺伝子変異を検討した。

#### ⑤ 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、健康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を作成し、平成31年に関連学会の承認を得ることを目標とする。

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、②～④研究をもとに、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のための検査研究 (PREACHER II)

2016年3月現在、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。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(資料6プログラムと当日資料)。

##### ② 全国多施設症例登録研究

平成28年3月現在102症例の登録を得ている。2015年7月までの75症例で途中結果解析を行った。

分娩方法：経膈分娩 32人

帝王切開 43人

診断時期：妊娠中 13人

分娩～産褥1週間 30人

産褥2週～1か月 16人

産褥1～2か月 9人

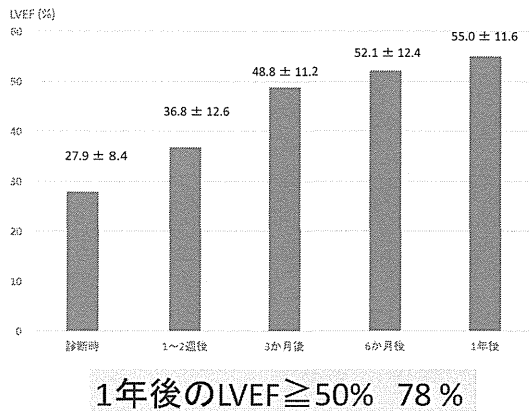
産褥2～3か月 4人

産褥3～4か月 3人



診断時 NYHA: I 2人、II 10人  
III 18人、IV 45人

平均左室駆出率(LVEF)の推移(下図)



新規治療法としての抗プロラクチン療法 (APT) について:

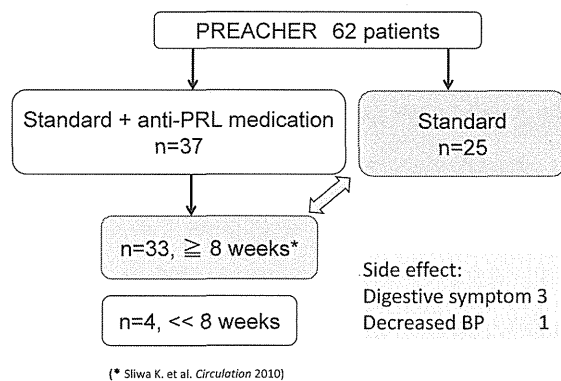
Hilfiker らは、心筋特異的に STAT3 蛋白をノックアウトした雌マウスにおいて、妊娠出産を契機として高率に心筋症・心不全を発症することに注目し、周産期心筋症の発症メカニズムについての研究結果を報告した (Cell, 2007)。当該マウスでは、心筋でカテプシン D という蛋白分解酵素が発現亢進し、血中でプロラクチンを切断する。切断プロラクチンは血管新生に対して抑制的に作用することが知られており、この切断プロラクチンが血管内皮細胞を傷害することにより心筋症を発症すると考えられた。また、このマウスに抗プロラクチン薬であるブロモクリプチンを投与した上で妊娠分娩させると心筋症を発症しないこと、実際の周産期心筋症患者の血清中にも切断プロラクチンが存在しており、周産期心筋症既往患者の次回妊娠時にブロモクリプチンを投与すると、心筋症発症を予防できることもあわせて報告した。そこで、本研究で

は抗プロラクチン療法 (APT) が、周産期心筋症の治療として有効か、観察研究を実施している。

【APT 有無による症例内訳】

45人中、APT 施行が 37人、非施行が 25人であった。また、APT 施行群のうち 4人は、亜急性期から慢性期の使用や、短期間の施行であり、欧州から報告のあったプロトコール通り、急性期に 8 週間の APT を実施されたのは、33人であった。

APT 症例うちわけ

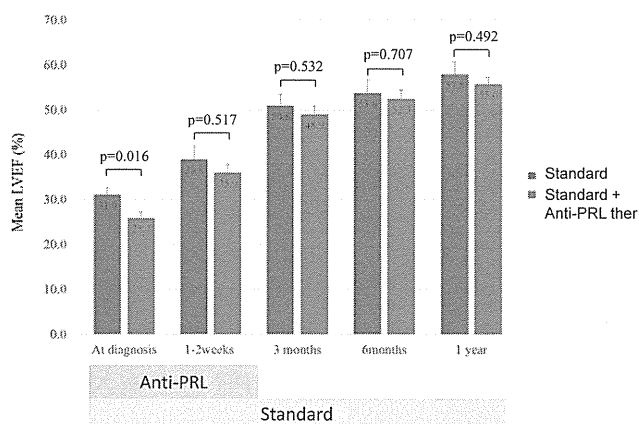


副作用として、消化器症状 (嘔気) 3人、血圧低下 1人認めた。

【APT の有無による心機能予後】

APT 非施行群(25人)と、スタンダードな APT 施行群(33人)の心機能予後を比較すると、診断時左室駆出率(LVEF)は、APT 非施行群で 31.0%に対し、APT 施行群は 25.7% (p=0.016)、と、APT 施行群のほうが低心機能であった。これは、より重症例で新規治療を実施する傾向があるためと考えられた。診断時心機能に差があったにもかかわらず、2 週後以降の心機能には両群間で差がなく、APT 施行により、急性期の心機能改善効果が期待できた。しかしながら、1 年後の心機能回復度には両群間で差がなかった。

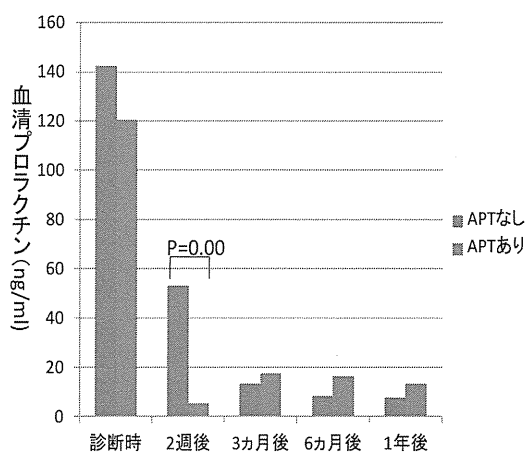
### APTの有無とLVEFの推移



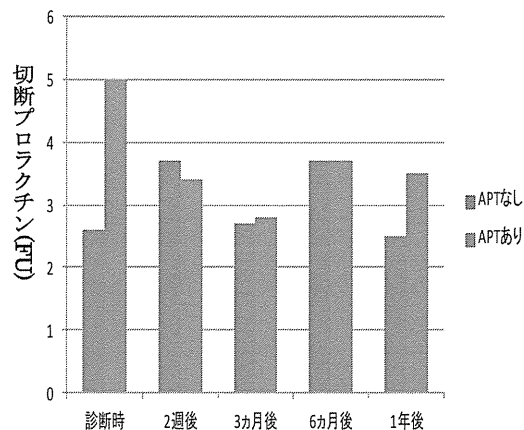
【APTの有無によるプロラクチンと切断プロラクチン値の変化】

APTにより、血清プロラクチンは有意に産生抑制されていたが、切断プロラクチン値は変化していなかった。血中切断プロラクチン量は非常に微量であり、検出困難である。本結果は、APTの有効性について考えるうえで、重要な結果であると考えられた。

### APTの有無とプロラクチン値



### APTの有無と切断プロラクチン値



これらの結果は、関連学会で報告するとともに、News Letter (資料7) として発行し、関連学会での無料配布を行った。論文化し、現在英文雑誌投稿中である。

### ③ 病理診断研究

周産期心筋症患者 19 例の平均年齢は 34.7 歳で、初回生検施行時の左室駆出率 (LVEF) の平均は 22.8% であった。詳細な臨床情報の得られた 17 例中 9 例 (52%) に妊娠高血圧症候群を合併していた。また 19 例中 2 例が拡張型心筋症の家族歴を有していた。これらの臨床背景は、本邦における周産期心筋症の全国調査結果 (2009 年) と類似する所見であった。検討可能な検体の内訳は、18 例が右室心内膜心筋生検検体、1 例が左室補助装置 (LVAS) 装着時の切除心筋であった。組織学的に 16 例 (84%) で中等度以上の心筋細胞の肥大を認め、9 例 (47%) に心筋細胞の空胞変性を伴っていた。間質内には 9 例 (47%) に中等度以上の間質性線維化を認め、線維化率 (面積) は平均  $12.2 \pm 6.5\%$  であった。間質水腫や脂肪浸潤を伴う症例も認めた。心筋炎の有無については、Dallas 基準における borderline myocarditis とする症例は 2 例 (11%) 認めたが、いずれも心筋傷害像は認めなかった。

### ④ 遺伝子診断研究

### 1) 拡張型心筋症関連遺伝子

アメリカ、ドイツ、日本3か国の周産期心筋症患者172人において、拡張型心筋症関連43遺伝子をスクリーニング検査したところ、26人(15%)が陽性であった。この陽性率は、拡張型心筋症コホートにおける陽性率17%

(332患者中55人)と相同であり、一般コホートにおける4.7%より有意に高値であった。中でもタイチン遺伝子異常を持つ者が3分の2を占め、アメリカの周産期心筋症コホート研究であるIPAC studyでは、タイチン遺伝子異常を持つ11人と持たない68人を比較したところ、最大危険因子である妊娠高血圧症候群の合併が、持たない群に圧倒的に多く、また、タイチン遺伝子異常を持つ者の1年後の心機能は、有意に低いことが判明した(下表)。

タイチン遺伝子異常の有無による  
周産期心筋症の臨床像比較

	タイチン 遺伝子異 常なし (n=68)	タイチン遺 伝子異常 あり(n=11)	P 値
年齢	30 ± 6	28 ± 6	0.25
妊娠回 数	2.8 ± 1.9	2.9 ± 2.3	0.84
分娩回 数	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.5	0.92
心筋症 の家族 歴	7 (10%)	1 (9%)	1.00
高血圧 症	35 (51%)	1 (9%)	0.009

双胎妊 娠	15 (22%)	1 (9%)	0.45
LVEF			
診断 時	35 ± 9	30 ± 12	0.14
1年後	54 ± 8	44 ± 17	0.005

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など、得られた新たな知見は、2016年1月New England Journal of Medicineで報告した。

### 2) ナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子

#### <GC-A遺伝子>

周産期心筋症患者DNA(n=18)にて検討したところ、GC-A遺伝子には過去に報告されている遺伝子変異(CT配列の繰り返し、Insertion/Deletion、一塩基変異)は認められなかった。

#### GC-A遺伝子の多型解析結果

(CT)n	Genotype	PPCM, n=18
	(CT) <sub>6</sub>	0 (0%)
	(CT) <sub>10</sub>	16 (89%)
	(CT) <sub>11</sub>	2 (11%)
Insertion/Deletion	挿入/欠失ともに検出されず	
SNP (rs13306004)	Genotype	PPCM, n=18
	GG (Major)	18 (100%)
	AG	0 (0%)
	AA (Minor)	0 (0%)

#### <Corin遺伝子>

Corin遺伝子についても、周産期心筋症患者DNA(n=18)にて過去に高血圧との関連が報告されている遺伝子変異を精査したが、一塩基変異は認められなかった。

#### Corin遺伝子の多型解析結果

	Genotype	PPCM, n=18
rs75770792	GG (Major)	18 (100%)
	AG	0 ( 0%)
	AA (Minor)	0 ( 0%)
rs111253292	TT (Major)	18 (100%)
	CT	0 ( 0%)
	CC (Minor)	0 ( 0%)

#### < ANP/BNP遺伝子 >

周産期心筋症患者DNA(n=22)および正常産婦DNA(n=35)にて検討したが、ANP/BNP遺伝子の一塩基変異については2群間で有意な差を認めなかった。

#### ANP/BNP遺伝子の多型解析結果

	Genotype	PPCM, n=22	Control, n=35
rs17367504	AA (Major)	19 (86%)	30 (86%)
	GA	3 (14%)	4 (11%)
	GG (Minor)	0 ( 0%)	1 ( 3%)

#### < NPR3遺伝子 >

周産期心筋症患者DNA(n=22)および正常産婦DNA(n=35)にて検討したところ、正常産婦群に比し、周産期心筋症患者群では2カ所の遺伝子座において一塩基変異を有する割合が有意に高値であった(図)。また、正常産婦・周産期心筋症患者ともに、片方の遺伝子座にて一塩基変異を認めた場合は、もう一方の遺伝子座においても一塩基変異を有していた。

#### NPR3遺伝子の多型解析結果

		Control (n=35)	PPCM (n=22)	$\chi^2$ 検定
rs1173771	AA (Major)	9 (26%)	1 ( 5%)	P=0.0486
	GA	15 (43%)	8 (36%)	
	GG (Minor)	11 (31%)	13 (59%)	
rs1173766	TT (Major)	9 (26%)	1 ( 5%)	P=0.0486
	CT	15 (43%)	8 (36%)	
	CC (Minor)	11 (31%)	13 (59%)	

本研究の結果、周産期心筋症患者ではNPR3遺

伝子の2カ所の遺伝子座において一塩基変異を有する割合が有意に高値であったことから、周産期心筋症とナトリウム利尿ペプチド系の関与の可能性が示唆された。しかし、周産期心筋症の原因遺伝子としてはNPR3遺伝子単独では説明することは難しく、今後GC-A-KOを用いた基礎研究の結果を踏まえた上での、更なる検討が必要だと考えられる。

#### ⑤ 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(資料 8)。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 9)。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。

#### 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(P REACHER 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思う。

また、症例登録研究PREACHERを通じて集積された臨床データ、心エコー・MRI所見、病理検体や遺伝子検体から新たな知見が得られた。これらの成果も踏まえ、診断ガイドラインを作成する。

#### 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

(神谷千津子)

- 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) Tokudome T, Kishimoto I, Shindo T, Kawakami H, Koyama T, Otani K, Nishimura H, Miyazato M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K. Importance of endogenous atrial and brain natriuretic peptides in murine embryonic vascular and organ development. Endocrinology 157(1):358-67, 2016.

- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 神谷千津子「周産期心筋症」産婦人科の実際 64(2);167-173,2015
- 10) 神谷千津子「妊娠と循環器疾患を識る」Heart View 19(2);58-63,2015
- 11) 吉松淳「ハイリスク妊婦の管理」臨床婦人科産科 69(4);325-329,2015
- 12) 吉松淳「動悸を訴える妊婦を見逃すな」周産期医学 45(6);719-722,2015
- 13) Yoshihara F, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Kuwabara A, Horio T, Kawano Y, Kangawa K : Aggravated renal tubular damage and interstitial fibrosis in mice lacking guanylyl cyclase-A (GC-A), a receptor for atrial and B-type natriuretic peptides. Clin Exp Nephrol 19(2):197-207, 2015.
- 14) Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Otani K, Kishimoto I, Shintani Y, Inoue M, Kimura T, Sawabata N, Minami M, Nakagiri T, Funaki S, Takeuchi Y, Maeda H, Kidoya H, Kiyonari H, Shioi G, Arai Y, Hasegawa T, Takakura N, Hori M, Ohno Y, Miyazato M, Mochizuki N, Okumura M, Kangawa K. Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 112(13):4086-91, 2015.
- 15) Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Nishimura H, Yamaguchi O, Otsu K, Miyazato M, Kangawa K. Endogenous ghrelin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy via a cholinergic anti-inflammatory pathway. Hypertension 65(6):1238-44, 2015.
- 16) R. Nakajima, M. Ishida, C. A Kamiya, J. Yoshimatsu, M. Suzuki, A. Hirota, T. Ikeda and T. Harigaya
- 17) Elevated vasoinhibin derived from prolactin and cathepsin D activities in sera of patients with preeclampsia
- 18) Hypertension Research 38(12);899-901,2015
- 19) 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
- 20) Tanaka H, Kamiya C, et al. Cardiovascular Events in Pregnancy With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation Journal,2014 [Epub ahead of print]
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) Tanaka H, Kamiya C, et al. Cardiovascular Events in Pregnancy With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Journal*,2014 [Epub ahead of print]
- 31) 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
- ## 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臓エコー～検査のタイミングとみるポイント～」第 21 回北海道心臓エコー研究会 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-prolactin therapy in patients with peripartum cardiomyopathy」The 4th International

- Congress on Cardiac Problems in Pregnancy 2.22/16 Las Vegas
- 6) 中嶋絢子、大郷恵子ら「Histochemical Expression of Tenascin-C in Myocardium could be a Predictor of Poor Recovery of Left Ventricular Function in Peripartum Cardiomyopathy」第80回日本循環器学会学術集会 仙台、3月18日、2016
- 7) 大谷健太郎、徳留健、西村博仁：周産期心筋症の遺伝子解析結果. 第2回周産期心筋症ミーティング、仙台、3月19日、2016年
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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：全国多施設前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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 澤田雅美、神谷千津子、永易洋子、田中佳世、井出哲弥、三好剛一、田中博明、釣谷充弘、吉田昌史、岩永直子、根木玲子、吉松淳「心疾患合併妊娠における感染性心内膜炎の予防について」第67回日本産科婦人科学会学術集会 4.9-12/15 横浜
- 17) 吉松淳「Management of Pregnant Women with Cardiovascular Disease」第79回日本循環器学会学術集会 ミート・ザ・エキスパート 4.24-26/15 大阪
- 18) 三好剛一、桑鶴知一郎、永易洋子、澤田雅美、佐藤浩、堀内縁、吉田昌史、釣谷充弘、岩永直子、吉松淳、黒寄健一「胎児先天性心疾患における心不全と血液データ異常に関する検討」第51回日本周産期・新生児医学会学術集会 7.10-12/15 福岡
- 19) 岩永直子、澤田雅美、桑鶴知一郎、井出哲弥、佐藤浩、堀内縁、三好剛一、釣谷充弘、吉田昌史、吉松淳「24時間自由行動下血圧を用いた周産期予後予測」第51回日本周産期・新生児医学会学術集会 7.10-12/15 福岡
- 20) 吉松淳「周産期領域での遠隔診断」第5回小児循環器遠隔医療研究会 7.16/15 東京
- 21) 吉松淳「周産期心筋症への対応」静岡県母性衛生学会 第28回学術集会 9.6/15 静岡
- 22) 岩永直子、桑鶴知一郎、澤田雅美、佐藤浩、堀内縁、釣谷充弘、神谷千津子、吉松淳「心



- 疾患合併妊婦の妊娠高血圧症候群発症に関する検討」第 36 回日本妊娠高血圧学会学術集会 9.11-12/15 札幌
- 23) 澤田雅美、佐藤浩、堀内縁、三好剛一、釣谷充弘、岩永直子、根木玲子、吉松淳「妊娠 20 週以前の血圧と妊娠高血圧症候群の発症に関する検討」第 36 回日本妊娠高血圧学会学術集会 9.11-12/15 札幌
- 24) 吉松淳「胎児心臓超音波の役割」第 5 回神戸産婦人科臨床フォーラム特別講演 1.10/15 兵庫
- 25) 吉松淳「胎児心疾患・スクリーニングから分娩、そして治療」第 152 回和歌山市産婦人科部会研修会 1.24/15 和歌山
- 26) 三好剛一、細田洋司、梅川孝、永易洋子、澤田雅美、釣谷充弘、吉田昌史、岩永直子、吉松淳、阿部忠朗、坂口平馬、北野正尚、黒寄健一、白石公「胎児先天性心疾患におけるナトリウム利尿ペプチドの臨床的意義に関する研究」第 21 回日本胎児心臓病学会学術集会 2.13-14/15 東京
- 27) 釣谷充弘、松山高明、永易洋子、澤田雅美、三好剛一、吉田昌史、岩永直子、坂口平馬、黒寄健一、白石公、井門浩美、植田初江、吉松淳「当院での死産症例の先天性心疾患(CHD)についての検討」第 21 回日本胎児心臓病学会学術集会 2.13-14/15 東京
- 28) 三好剛一、永易洋子、澤田雅美、釣谷充弘、吉田昌史、岩永直子、吉松淳、阿部忠朗、坂口平馬、北野正尚、黒寄健一、白石公「胎児先天性心疾患の短期予後予測に関する検討」第 21 回日本胎児心臓病学会学術集会 2.13-14/15 東京
- 29) 永易洋子、三好剛一、澤田雅美、釣谷充弘、吉田昌史、岩永直子、吉松淳、阿部忠朗、坂口平馬、北野正尚、黒寄健一、白石公「胎児先天性心疾患における緊急帝王切開術に関する検討」第 21 回日本胎児心臓病学会学術集会 2.13-14/15 東京
- 30) 澤田雅美、三好剛一、永易洋子、釣谷充弘、吉田昌史、岩永直子、吉松淳、黒寄健一、白石公「切迫早産治療中に胎児不整脈を認めた 1 例」第 21 回日本胎児心臓病学会学術集会 2.13-14/15 東京
- 31) Jun Yoshimatsu “Optimal Care for Pregnant Women with Congenital Heart Disease”第 3 回 Mt. Fuji Network Forum 2.27-28/15 静岡
- 32) 中嶋絢子、中嶋安曜、大郷恵子、菅野康夫、松本学、大塚文之、松山高明、池田善彦、神谷千津子、吉松淳、池田智明、今中恭子、安斉俊久、植田初江. 周産期心筋症の心筋生検における組織学的検討. 第 37 回心筋生検研究会、神戸、12 月、2015.
- 33) 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、池田智明、中尾一和、寒川賢治：授乳はアルドステロン/ミネラルコルチコイド系を活性化し心臓リモデリングを来す. 第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、4 月 23-25 日、2015 年.
- 34) 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、西村博仁、寒川賢治：心臓ナトリウム利尿ペプチドシグナルの欠損は授乳期に産褥心筋症を惹起する. 第 51 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会、大阪、10 月 30-31 日、2015 年.
- 35) 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
- 36) 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

37) Effects of Vasoinhibin on Endothelial  
Cells through Integrin  $\alpha 5\beta 1$  Binding R.  
Nakajima, T. Watanabe, N Ikoma, E  
nakamura, M. Ishida, T. Harigaya The  
Endocrine Society's 96th Annual  
Meeting 2014 年 6 月 21-24 日 (シカ  
ゴ)

38) プロラクチンおよびバソインヒビンが心  
筋細胞、血管内皮細胞へ与える影響 中嶋  
亮順、中村恵理、生駒直也、石田充代、針  
谷敏夫 第 107 回 日本繁殖生物学会大会  
2014 年 8 月 21 日 (帯広)

#### 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

## II. 資料

(資料1)

## 研究計画書

### 「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褥婦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%