

4 PPCM モデルマウス研究についての Up To Date

心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP・BNP) は共通の受容体 guanylyl cyclase-A (GC-A) を介して、血管拡張・ナトリウム利尿・心臓リモデリング抑制・虚血組織における血管新生促進等の多彩な生理作用を有する循環ホルモンです。

ヒトゲノムワイド解析から ANP・BNP 関連遺伝子座における変異が心血管疾患のリスク因子であることが分かっています。国立循環器病研究センター研究所では、GC-A 遺伝子欠損マウス (GC-A-KO) による高血圧研究を行ってきましたが、同マウスの雌は、妊娠授乳後に心筋症を発症することがわかりました (図1)。

GC-A-KO の産褥期心筋症は、仔獣分離 (=授乳中止) により発症抑制されます。そのうえ、仔獣分離した産後母獣に切断プロラクチンを投与しても、心筋症の発症は認められませんでした。結果、切断プロラクチンは当該マウスの産褥期心筋症の発症に無関係であると考えられます。

これまでに、血管内皮細胞、心筋細胞および遠位側尿管細胞における ANP・BNP/GC-A 系が授乳期に心保護的な作用を有する可能性があること、授乳2週目の GC-A-KO で有意に血中アルドステロン濃度が高値であることが分かってきています。

本研究成果をもとに、周産期心筋症における ANP・BNP 関連遺伝子座を解析する遺伝子研究を進めています。病因解明の一助となることを期待しています。

(本文は、大谷健太郎ら「授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析」血管 Vol. 37(3): 93-97、2014 をもとに、著者の許可を得て要約しました。)

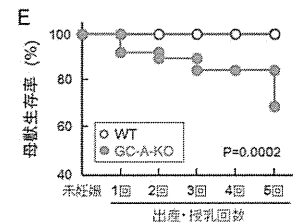
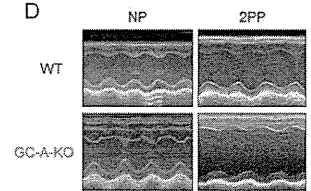
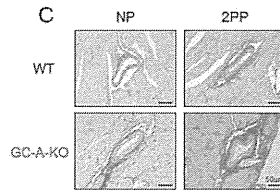
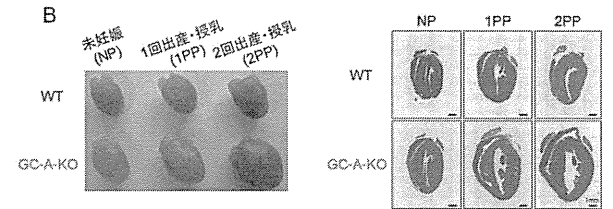
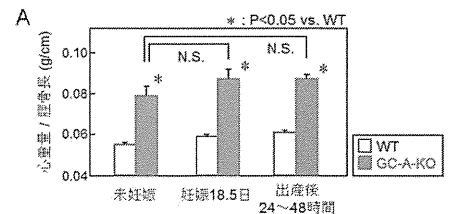


図1. GC-A-KO は出産・授乳を重ねることにより、周産期心筋症様の心線維化・心機能低下を伴う心肥大を呈する

事務局からお知らせ

～ 遺伝子検査について ～

PREACHER 研究への症例登録の有無に関わらず、周産期心筋症の既往がある女性に遺伝子研究へのご協力をお願いしています (検査結果は非開示)。詳細は PREACHER WEB (<http://周産期心筋症.com/>) をご覧下さい。

◆ 研究について ◆

周産期心筋症全国調査 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: ppcm@ml.ncvc.go.jp

◆ 症例登録システムについて ◆

EDC データセンター
(AHIT株式会社)

〒530-0001 大阪市北区梅田2-2-2-19
TEL: 06-6133-5739 FAX: 06-6133-5769
E-mail: preacher@ahit.co.jp

周産期 2015NL

研究にご協力いただき
誠にありがとうございます
ます。

第4号 News Letter
をお届けします

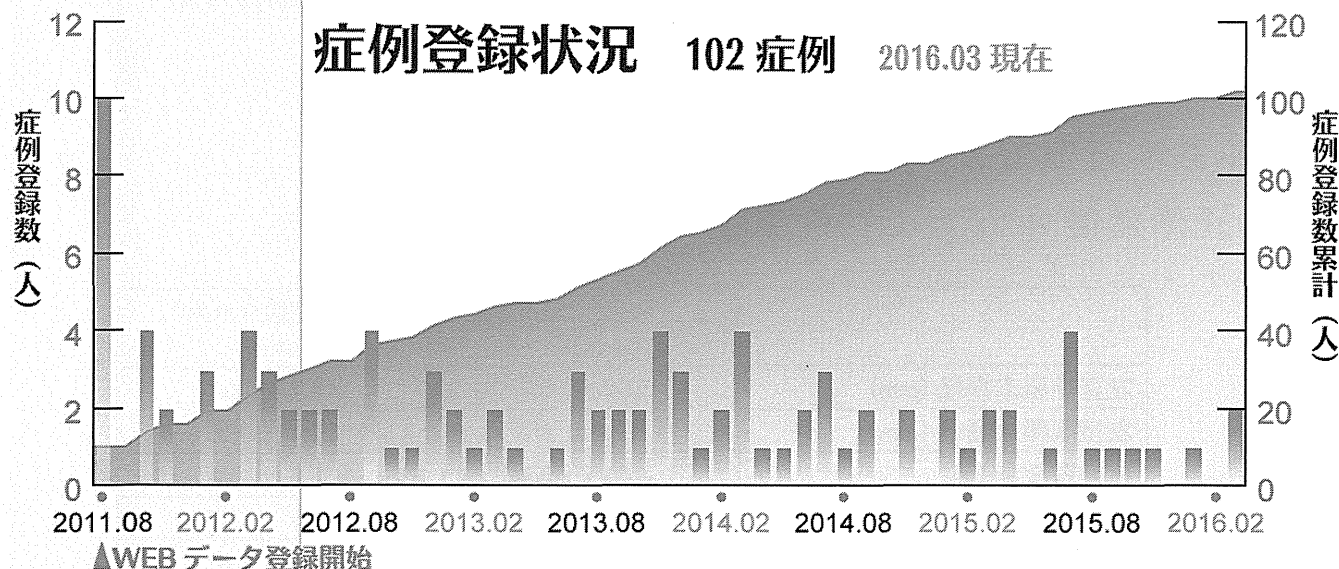
目次

症例登録状況	1
途中経過報告	2
抗プロラクチン療法	3
遺伝子解析途中経過報告	3
周産期心筋症 Up To Date	4
お問い合わせ先	4

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

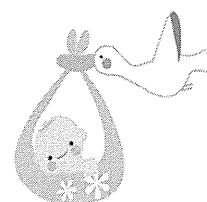
妊娠関連の心筋症（周産期心筋症、産褥性心筋症）は、
稀少疾患ではありますが、
妊産婦死亡の重要な原因の一つです



たくさんの先生方にご協力を頂き、順調に症例数が増加しています

登録対象

- ① 妊娠中または妊娠終了後5カ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
- ② 左室駆出率(EF) < 45%
- 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



2 途中結果報告

● 国際間での患者背景、臨床経過の比較

	PREACHER 2015年7月 n=75	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)	36.1	32.7	30.7	31.6	31.8
平均妊娠回数*(回)	1.7	1.7	2.6	3	4.3
初産婦(%)	59	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(%)	40	42	43	2	4
切迫早産治療(%)	20	14	19	9	0
多胎妊娠(%)	5	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

● 平診断時心エコー所見 ～正常妊娠との比較～

正常産後1ヶ月の女性79人の値と比較しました

	PREACHER (n=75)	正常産後1ヶ月* (n=79)
左室拡張末期径(mm)	55.3 ± 5.7	45.7 ± 6.5
左室収縮末期径(mm)	47.6 ± 6.7	28.6 ± 4.5
左室短縮率(%)	14.1 ± 5.4	36.6 ± 6.2
左室駆出率(%)	28.5 ± 8.9	61.5 ± 9.4
心室中隔厚(mm)	8.5 ± 1.4	6.4 ± 1.4
左室後壁厚(mm)	8.7 ± 1.5	6.9 ± 1.3
左室流入血流		
E/A	1.8 ± 1.0	1.5 ± 0.4
DcT(msec)	137 ± 54	165 ± 36
拘束型	57%	16%
偽正常型	10%	16%
弛緩障害型	10%	3%
正常型	10%	57%
判定不能	13%	8%

(*Yokogawa J, Kamiya C, et al. The 87th academic meeting of JSUM, 2014)

正常コントロールよりも壁が分厚い傾向にありました

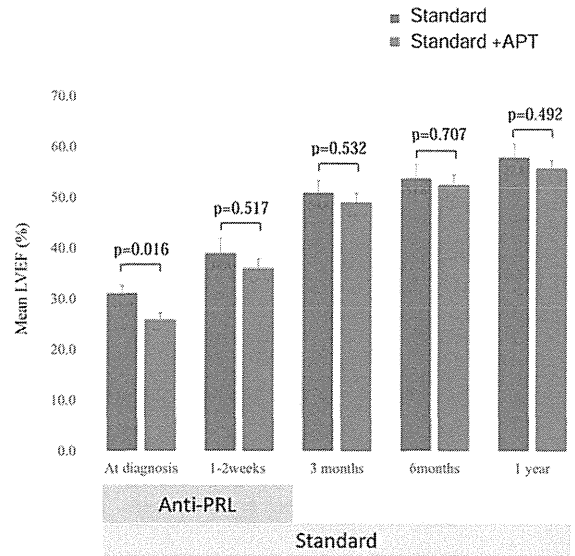
抗プロラクチン療法 (APT) は、主治医の判断のもとに実施し、本症例登録研究は、観察研究の位置づけで APT の有効性検討を行っています。

【 APT の有無による 心機能予後 】

APT 非施行群(28 人)と、スタンダードな APT 施行群(33 人)の心機能予後を比較しました。診断時左室駆出率(LVEF)は、APT 非施行群で 32.0%に対し、APT 施行群は 24.9%($p=0.003$)と、APT 施行群のほうがより低心機能でありました。

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ます。診断時心機能に差があったにもかかわらず、2 週間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る結果でした。

しかしながら、1 年後の心機能には両群間で差がなく、今後、治療条件(開始時期、治療期間、使用薬剤)をそろえた介入試験も必要と考えられます。



遺伝子解析途中経過報告

周産期心筋症と拡張型心筋症

周産期心筋症は除外診断病名であるため、元来 heterogeneous な疾患群です。拡張型心筋症の家系に周産期心筋症と診断される症例が含まれていること^{1,2}などから、以前より拡張型心筋症との overlap があると考えられてきました。

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%)が陽性でした³。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%より有意に高値でした。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ました(表)。

拡張型心筋症関連遺伝子を持つ患者と、妊娠高血圧症候群などを背景とする患者が、共通の病態(切断プロラクチンや sFlt1 などの周産期に関連した血管障害因子)により心不全を発症しているのかは未だ不明ですが、慢性期予後には、遺伝子背景が関与しているといえそうです。

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(IPAC study)³

	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
左室駆出率			
研究参加時	35 ± 9	30 ± 12	0.14
1 年後	54 ± 8	44 ± 17	0.005

- Morales A, et al. Circulation 121:2176-82, 2010
- van Spaendonck-Zwarts KY, et al. Circulation 121: 2169-75, 2010
- Ware et al. NEJM 2016 Epub ahead

4 周産期心筋症 Up To Date

本号発行直前の最新情報です。

2016年2月27日～3月1日、The 4th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy (CPP2016)が米国で開催されました。周産期心筋症の権威である Uri Elkayam 先生が主催する国際学会であり、最終日の周産期心筋症セッションでは、様々な国から最新の情報が発表されました。

◇ 抗プロラクチン療法

カナダの後ろ向き検討で、抗プロラクチン療法を施行した患者 11 人と非施行患者 40 人の心機能変化を比較しました。施行群の診断時 LVEF が有意に低いものの、その後は差がなく、PREACHER 研究と全く同じ結果でした。

◇ レプチンと周産期心筋症

アメリカの IPAC 研究では、肥満を合併した患者の LVEF 回復度が悪く、血管炎症作用を持つレプチンが、肥満合併患者群で高値でした。周産期心筋症の発症にはあまり関与していないが、心機能予後を悪くする因子の一つかもしれない、との推論でした。

◇ 周産期心筋症と心臓移植

アメリカの心臓移植後 84 人 143 妊娠の調査研究の中で、周産期心筋症患者は 7 人 11 妊娠でした。妊娠中使用した免疫抑制剤はシクロスポリン 4 妊娠、タクロリムス 7 妊娠でした。妊娠転帰は、出産 7、自然/人工流産 4 でした。腎移植後妊娠における拒絶反応が 5%未満であるのに対し、4 妊娠(36%)で拒絶反応を認めましたが、心臓移植後症例は定期的に心筋生検を行うため、拒絶反応数が多く出るのでは、との考察でした。また、他の心疾患による心臓移植後妊娠と比較して、妊娠中拒絶反応の率は同じでした。周産期に特異的に心機能低下や心不全は起こらなかったそうです。7 人の妊娠後経過(平均 10 年)ですが、不変 2 人、心機能低下 1 人、死亡 4 人でした。現在の米国心臓移植後の 10 年生存率が 5 割であり、妊娠した 7 人の経過は、有意に悪いものではない、とのことでした。さすが、アメリカならではの新知見です!

事務局からお知らせ

～ 遺伝子検査について ～

PREACHER 研究への症例登録の有無に関わらず、周産期心筋症の既往がある女性に遺伝子研究へのご協力をお願いしています(検査結果は非開示)。詳細は PREACHER WEB(<http://周産期心筋症.com/>)をご覧ください。

◆ 研究について ◆

周産期心筋症全国調査 事務局
神谷 千津子 / 池田 智明

(国立循環器病研究センター周産期・婦人科 / 三重大学)
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
TEL: 06-6833-5012 (内線: 8681)
E-mail: ppcm@ml.ncvc.go.jp

◆ 症例登録システムについて ◆

EDC データセンター
(AHIT 株式会社)

〒530-0001 大阪市北区梅田 2-2-2-19
TEL: 06-6133-5739
FAX: 06-6133-5769
E-mail: preacher@ahit.co.jp

(資料 8) 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)
小坂橋 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)
鵜飼 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*

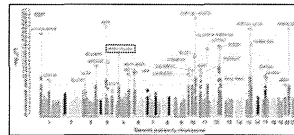
	GroupA	GroupB	GroupC	GroupD	GroupE	GroupF	Total
Source	Temple	Penn	Germany	Japan	IMACI	IPAC	
Subjects (No.)	10	26	10	9	34	83	172
Age (yr)	34.29/±7.6	34.19/±7.4	34.33/±6.7	30.89/±3.4	31.29/±5.8	29.89/±6.3	31.39/±6.7
African descent (%)	5(50)	1(4)	5(50)	0(0)	1(3)	7(8)	6(3)
LVEF (%)	103/±9.9	300/±13.5	27.69/±0.8	29.19/±0.1	27.29/±7.4	29.89/±9.7	28.69/±0.4
mutation(positive)(No. [%])	2(20)	1(4)	1(10)	2(22)	8(24)	16(19)	33(19)
mutation(silent)(No. [%])	0(0)	0(0)	1(10)	1(11)	4(12)	11(13)	17(10)

研究背景

	PREACHER 2010-2012 n=76	日本 ¹ 2008 n=102	ドイツ ² 2010 n=115	アメリカ ³ 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		

(¹Kamiya C, et al. *Circulation Journal* 2011; ²Haghighi A, et al. *Basic Res Cardiol*. 2013; ³Silwa 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クリアランス
受容体遺伝子の変異は
高血圧・心血管疾患のリスク因子

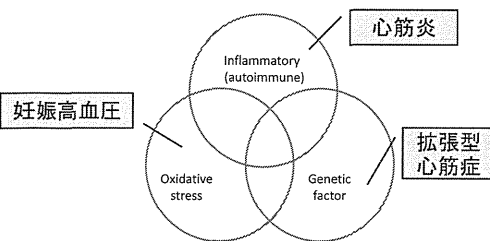
Nature 2011; 478: 103-109.
Nat Genet 2011; 43: 531-538.

周産期心筋症患者では*NPR3*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%)	

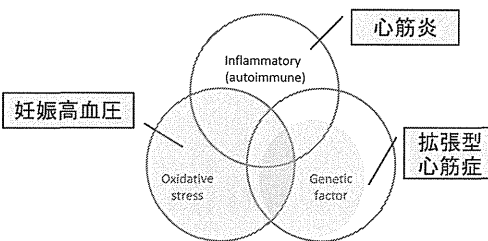
ANP関連遺伝子が正常産婦と患者間で相違

周産期心筋症の病因up-to-date



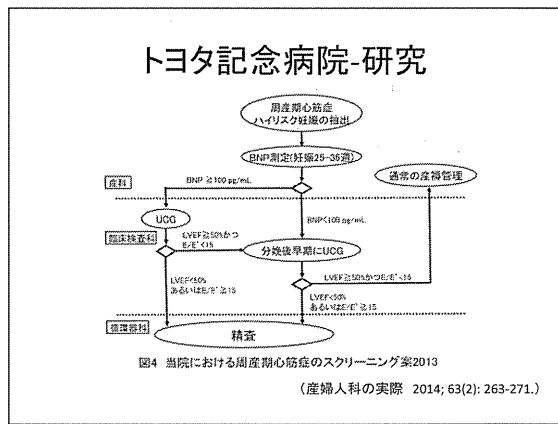
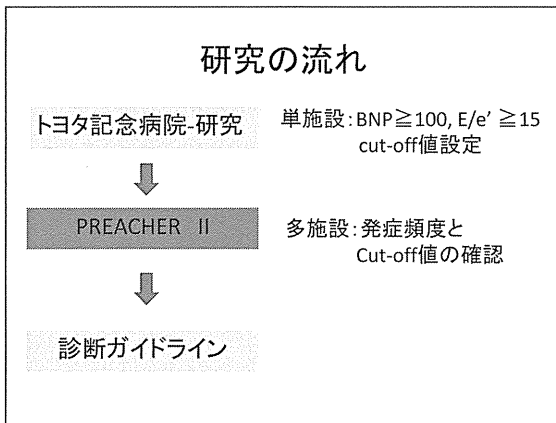
The 3rd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

周産期心筋症の病因up-to-date



早期診断できないか？

The 3rd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

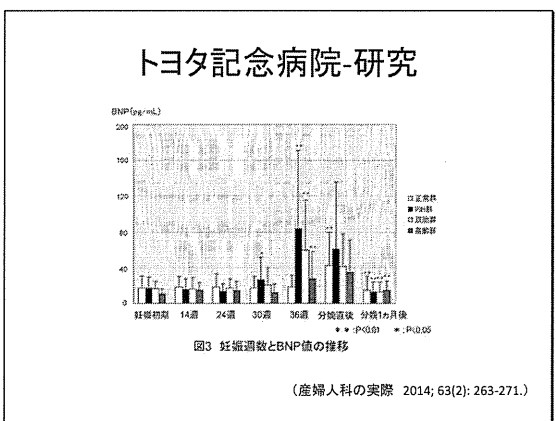
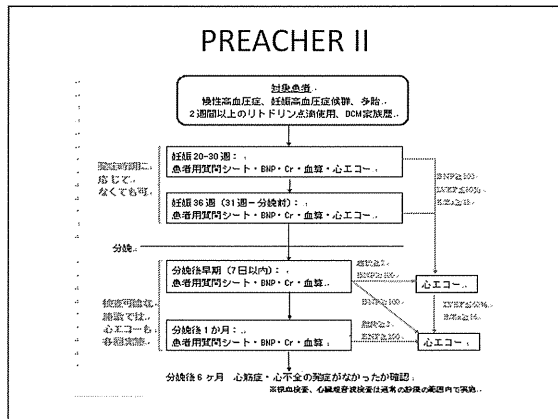


トヨタ記念病院-研究

表2 妊娠36週のBNP値と周産期心筋症の発症率

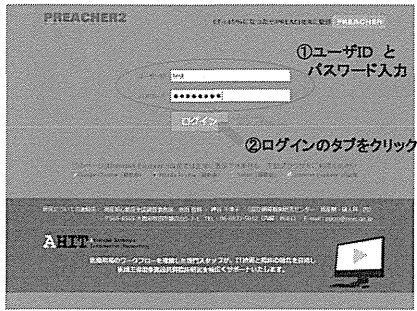
	妊娠36週 BNP \geq 100 pg/mL	PPCM発症	発症率(%)
正常群(138例)	0	0	0
PIH群(62例)	13*	2	15.4
双胎群(46例)	6*	1	16.7
高齢群(44例)	3*	0	0

PPCM: peripartum cardiomyopathy * P<0.01 重複あり
(産婦人科の実際 2014; 63(2): 263-271.)



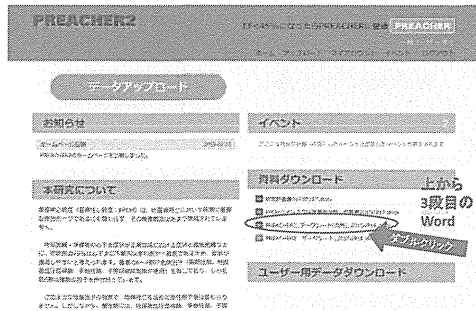
- ### データ収集方法
- ① データシートにデータ記入(被験者、医師)
 - ② 専用エクセルファイルに入力
 - ③ 専用サーバーにアップロード
 - ④ 事務局データマネジメント(欠損値、外れ値などの確認)
 - ⑤ データ固定後連結、専用サーバーにアップロード

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

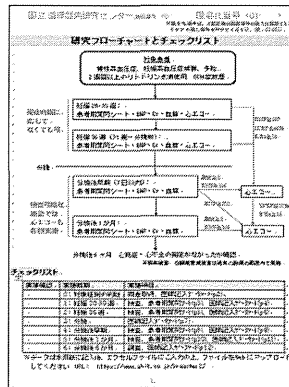
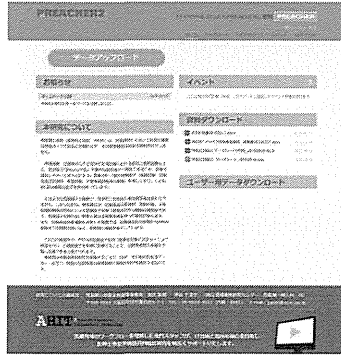


テスト用
ID: test
PW: IkqmwdnQ

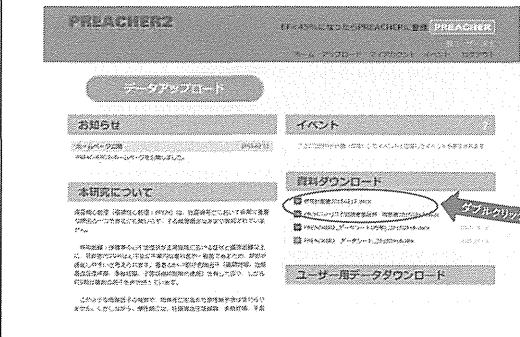
データシートのダウンロード



ログインすると・・・



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: 発症 20-30 週	検査、患者用質問シート(p5)、医師記入シート(p6)
○	2: 発症 3-6 週	検査、患者用質問シート(p5)、医師記入シート(p6)
○	3: 発症 6-12 週	検査、医師記入シート(p7)
○	4: 発症後 1 年	検査、患者用質問シート(p5)、医師記入シート(p6)
○	5: 発症後 1 か月	検査、患者用質問シート(p5)、医師記入シート(p6)
○	6: 発症後 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出力の上、ファイルをWebにアップロードしてください。URL: <https://www.ahit.co.jp/preacher2/>

発症時期に応じて無くても可

お手元の最新版をご確認ください

データ登録用エクセルファイルのダウンロード

Q. 匿名化番号について

施設番号ー通し番号

- 01 国立循環器病研究センター
- 02 三重大学
- 03 浜松医科大学
- 04 自治医科大学
- 05 静岡県立こども病院
- 06 大阪府立母子センター
- ...

- 001
- 002
- 003
- ...
- 010
- ...
- 100
- ...

例： 07-005

入力について

データ入力済エクセルファイルのアップロード

(例) 分娩時のタブ クリック時

アップロード

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

The screenshot shows the PREACHER2 website interface. At the top, there's a navigation bar with 'PREACHER2' and 'PREACHER' logos. Below it, a 'データアップロード' (Data Upload) button is visible. The main content area is divided into several sections: 'お知らせ' (Notice), 'イベント' (Event), '本研究について' (About this study), and '資料ダウンロード' (Download materials). The '資料ダウンロード' section lists various documents like '研究概要' (Study Overview) and '参加者同意書' (Participant Consent Form). At the bottom of this section, the 'ユーザーデータダウンロード' (User Data Download) button is highlighted with a red circle.

アカウント情報の変更時

The screenshot shows the 'アカウント情報変更' (Account Information Change) page on the PREACHER2 website. The page has a header with the site name and navigation links. Below the header, there's a 'データアップロード' (Data Upload) button. The main content area is divided into 'お知らせ' (Notice), 'イベント' (Event), '本研究について' (About this study), and '資料ダウンロード' (Download materials). At the bottom, there's a 'ユーザーデータダウンロード' (User Data Download) button. The 'アカウント情報変更' (Account Information Change) form is the central focus, with fields for 'Eメール' (Email), 'パスワード' (Password), and '確認パスワード' (Confirm Password). There are also '戻る' (Back) and 'キャンセル' (Cancel) buttons.

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娠高血圧症候群患者のみ対象
静岡県立こども病院: 重症妊娠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

The screenshot shows the 'マイアカウント' (My Account) page on the PREACHER2 website. The page has a header with the site name and navigation links. Below the header, there's a 'データアップロード' (Data Upload) button. The main content area is divided into 'お知らせ' (Notice), 'イベント' (Event), '本研究について' (About this study), and '資料ダウンロード' (Download materials). At the bottom, there's a 'ユーザーデータダウンロード' (User Data Download) button. The 'マイアカウント' (My Account) section is the central focus, with a 'アカウント情報変更' (Account Information Change) form and a 'パスワード変更' (Change Password) form. There are also '戻る' (Back) and 'キャンセル' (Cancel) buttons.

次回予定

The screenshot shows a poster for the 80th Japanese Society for Hypertension (JSH) meeting. The poster features a globe and text: '第80回 日本循環器学会学術集会', '日新80年 日本の循環器病学の過去-現在-未来', '下川 宏明 先生 講演', '2016年3月18日(金)~20日(日)', '会場 182'.

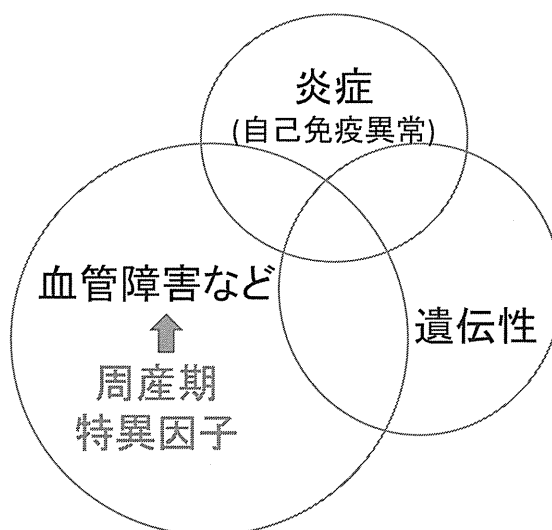
本日はどうもありがとうございました

(資料 9) 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

	③他に心不全の原因となるものがない
	④左室駆出率 (LVEF) < 45%もしくは左室短縮率 (%FS) < 30%
ヨーロッパ心臓病学会 の心不全部門の産褥 (周 産期) 心筋症ワーキング グループ	①妊娠の最後のほうから産後数カ月までの間に、左室収縮機能障害により心不全を呈する、特発性心筋症 ②そのほかに心不全の原因がない (常に除外診断である) ④左室はあまり拡張していないが、ほぼ全例で左室駆出率 (LVEF) < 45%

3. 疾患概要

【発症頻度と危険因子】

わが国における周産期心筋症の新規発症患者数は 50 人～/年であり、1～2 万出産に 1 例の発症率と考えられる。約 2～3000 出産に 1 例の発症率である米国など、既に報告のある他国に比し低値であるが、その原因として、人種差や多産の減少、生活習慣 (妊娠年齢期の女性の高血圧が少ないなど) の差異に付け加え、未診断症例がある可能性もある。妊婦の高齢化、生殖技術の向上、診断率の向上を背景に、米国では年々発症率が増加している。わが国においても、同様の傾向があるため、今後の増加が見込まれる。

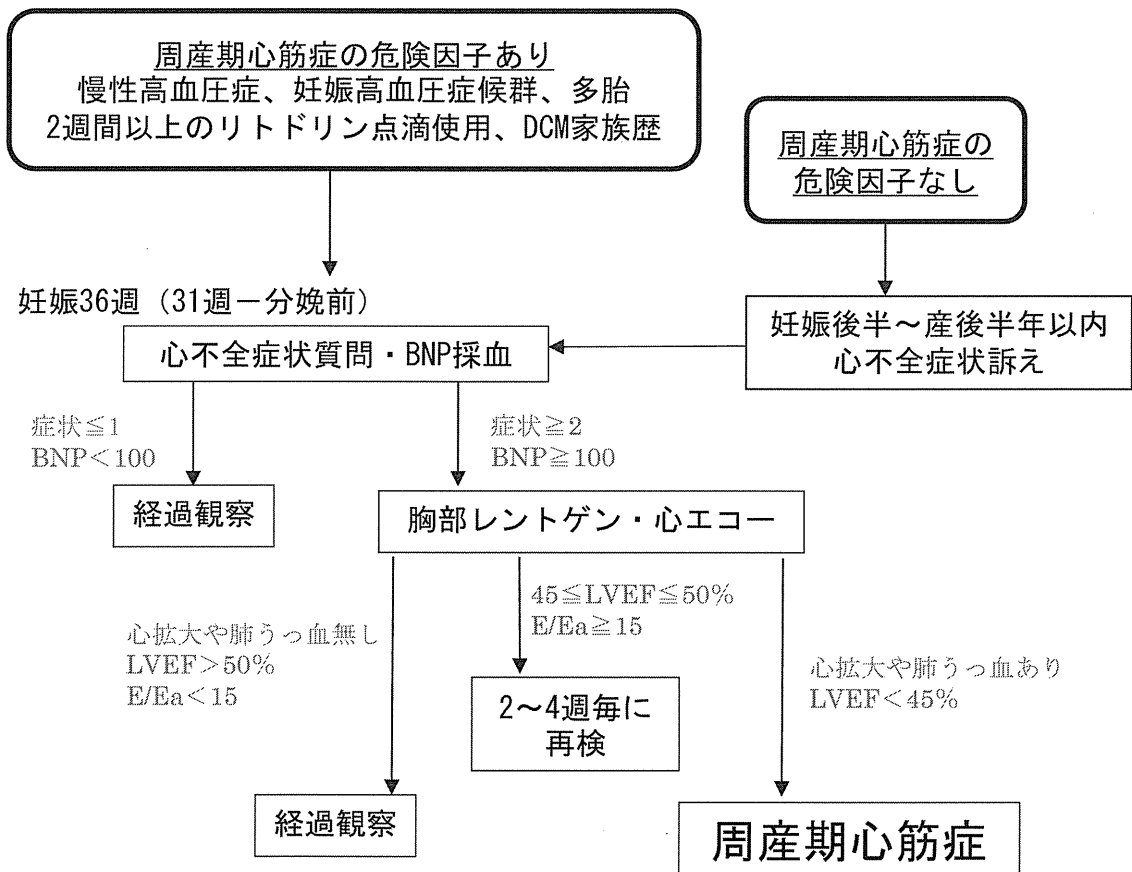
下表に患者背景や臨床経過の国際比較を示す。多産、高齢、多胎、妊娠高血圧症候群、子宮収縮抑制剤の使用や慢性高血圧合併、喫煙なども患者群で有意に多いことがこれまでに指摘されている。これら危険因子の合併率は、欧米と同等であり、日本と欧米の周産期心筋症の臨床像は相同である。また、少子化のわが国においては、患者の半数以上が初産婦である点にも注意が必要である。

	日本 ¹	ドイツ ²	アメリカ ³	南アフリカ ³
	2009	2012	2005	2005
	n=102	n=115	n=100	n=100
発症率	1/15,000	-	1/2,289	1/1,000
平均年齢 (歳)	32.7	34	30.7	31.6
平均経産回数	1.7	2	2.6	3
初産婦 (%)	55	-	37	20
危険因子				
妊娠高血圧症候群 (%)	42	45	43	2
子宮収縮抑制剤 (%)	14	4	19	9

多胎妊娠 (%)	15	15	13	6
死亡率 (%)				
慢性心不全化 (NYHA II ≤) (%)	4	2	9	15

4. ハイリスク症例における早期診断法

(本研究成果を記載。下に例)



5. 病理組織学的診断

6. 画像診断 (MRI など)

7. ゲノム解析

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（神谷 千津子）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	板倉敦夫編	産科診療Q&A	中外医学社	日本	2015	
神谷千津子	心疾患患者の妊娠・出産の適応・管理	福井次矢、高木誠、小室一成編	今日の治療指針	医学書院	日本	2015	446-447
神谷千津子	12 産褥（周産期）心筋症	竹中 克 戸出 浩之	心エコーハンドブック 心筋・心膜疾患	金芳堂	日本	2014	106-111

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
神谷千津子	久馬論文に対する Editorial Comment	心臓	48(2)	159	2016

Ryojun Nakajima, Michiyo Ishida, Chizuko A. Kamiya, JunYoshimatsu, 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
<u>神谷千津子</u>	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
<u>神谷千津子</u>	周産期心筋症	産婦人科の実 際	64(2)	167-173	2015
<u>神谷千津子</u>	妊娠と循環器疾患を識 る	Heart View	19(2)	58-63	2015
<u>神谷千津子</u>	妊産婦循環器疾患治療 の注意点	循環器内科	75(2)	165-171	2014
<u>神谷千津子</u>	先天性QT延長症候群	周産期医学	44(2)	246-247	2014
<u>神谷千津子</u>	産褥（周産期）心筋症	産婦人科の実 際	63(2)	233-239	2014

研究成果の刊行に関する一覧表（池田 智明）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
池田智明、 他	厚生労働省科学研究「妊産婦死亡班」の取り組み	日本産婦人科医会医療安全委員会・厚生労働科学研究費補助金池田班監修、関沢明彦、長谷川潤一編	日本の妊産婦を救うために 2015	東京医学社	日本	2015	23-27
池田智明、 杉山隆、 前沢忠志	胎児心拍数モニタリング	福井トシ子	新版助産師業務要覧Ⅱ 実践編 第2版	日本看護協会出版会	日本	2014	166-173

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田中博明、 池田智明	妊産婦救急死亡の現状(特集 妊産婦の救急疾患への対応－妊産婦死亡を防ぐために－)	産婦人科の実際	64(2)	133-136	2015
Nakajima R, Ishida M, Kamiya CA, Yoshimatsu J, Suzuki M, Hirota A, Ikeda T, Harigaya T	Elevated vasoinhibin derived from prolactin and cathepsin D activities in sera of patients with preeclampsia	Hypertension Research	38	899-901	2015
池田智明	妊産婦死亡事例分析からみた「母体安全への提言 2013」	日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN	67(9)	2038-2041	2015
池田智明	産科出血における生存例と死亡例の検討	日本産婦人科・新生児血液学会誌	24(2)	133-136	2015
池田智明	我が国の妊産婦死亡の現状と対策	静岡県母性衛生学会雑誌	2015.8	3-7	2015
村林奈緒、 池田智明	胎児心拍数モニタリング	ペリネイタルケア 産科の臨床検査ディクショナリー	429	198-206	2014
村林奈緒、 池田智明	臍帯動脈血ガス	ペリネイタルケア 産科の臨床検査ディクショナリー	429	224-226	2014

神元有紀、 <u>池田智明</u>	妊産婦脳卒中の現状と課題	Thrombosis Medicine	4(2)	69-72	2014
村林奈緒、 <u>池田智明</u>	胎児脳モニタリング 胎児心 拍数モニタリング	周産期医学	44(6)	737-740	2014
田中博明、 <u>池田智明</u>	妊婦と死亡率	調剤と情報9月 臨時増刊号-妊 娠と薬物治療 ガイドブック	20(11)	152-154	2014
<u>池田智明</u>	成人先天性心疾患の妊娠分娩 管理	進歩する心臓 研究	63 (XXXIV No.1)	11-15	2014
桂木真司、 <u>池田智明</u>	肺高血圧症合併妊娠における 母児の予後	産婦人科の実 際	63(12)	2001-2009	2014
Masuzaki H, Unno N, Ka nayama N, <u>I keda T</u> , Min akami H, M urakoshi T, Nakata M, I shiwata I, It oh H, Yoshid a A.	Annual report of Subcommi ttee for Examination of Cau ses of Maternal Death and their Prevention in Perinato logy Committee, Japan Soci ety of Obstetrics and Gynecol ogy, 2013.	J Obstet Gyn aecol Res	40(2)	336-7	2014
Yamahara K, Harada K, Ohshima M, Ishikane S, O hnishi S, Ts uda H, Otan i K, Taguchi A, Soma T, Ogawa H, K atsuragi S, Y oshimatsu J, Harada-Shib a M, Kangaw a K, <u>Ikeda T</u>	Comparison of angiogenic, c ytoprotective, and immunos uppressive properties of hu man amnion- and chorion-de rived mesenchymal stem cel ls.	PLoS One	9(2)	e88319	2014
Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakosh i K, <u>Ikeda T</u> , Kusuda S, Fujimura M.	The effects of antenatal cort icosteroids therapy on very preterm infants after chorio amnionitis.	Arch Gynecol Obstet.	289(6)	1191	2014
Tamura N, Kimura S, F arhana M, U chida T, Suz uki K, Sugih ara K, Itoh H, <u>Ikeda T</u> , Kanayama N.	C1 Esterase Inhibitor Activi ty in Amniotic Fluid Emboli sm.	Crit Care Me d	42(6)	1392-6	2014
Sasaki Y, <u>Ik eda T</u> , Nishi mura K, Sen goku K, Kus uda S, Fujim ura M. Katsu ragi S,	Association of Antenatal Co rticosteroids and the Mode o f Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1,500 g at Birth in Japan.	Neonatology	106(2)	81-86	2014