

(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)
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)

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
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
課題点の検討、相乗り研究について 神谷 千津子
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

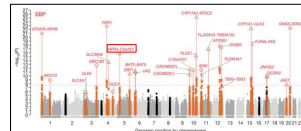
	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Total
Source	Temple	Penn	Germany	Japan	IMACI	IPAC	
Subjects, no.	10	26	10	9	34	83	172
Age, yr	34.2 +/- 7.6	34.1 +/- 7.4	34.3 +/- 6.7	30.8 +/- 3.4	31.2 +/- 6.8	29.8 +/- 6.3	31.3 +/- 6.7
African descent (%)	5 (50)	16 (62)	5 (50)	0 (0)	11 (32)	24 (29)	61 (35)
LVEF (%)	10 +/- 3.9	30.1 +/- 13.5	27.6 +/- 10.8	29.1 +/- 10.1	27.2 +/- 7.4	29.8 +/- 9.7	28.6 +/- 10.4
mutation positive, no. (%)	2 (20)	1 (4)	1 (10)	2 (22)	8 (24)	16 (19)	33 (19)
mutations in titin, no. (%)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	1 (11)	4 (12)	11 (13)	17 (10)

研究背景

	PREACHER 2010 - n=75	日本 ¹ 2009 n=102	ドイツ ² 2012 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. ²Haghikia A, et al. Basic Res Cardiol. 2013. ³Shiva K, et al. Lancet. 2006

PPCMゲノム解析 ~ 高血圧関連 ~



**ナトリウム利尿薬ベズドクリアランス
受容体遺伝子の変異は
高血圧・心血管疾患のリスク因子**

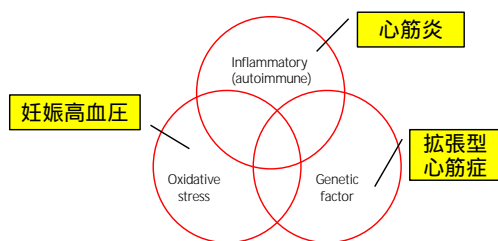
Nature 2011; 478: 103-109.
Nat Genet 2011; 43: 531-538.

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)	
rs1173771	AA (Major)	9 (26%)	1 (5%)	P=0.0486
	GA	15 (43%)	8 (36%)	
	CG (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%)	

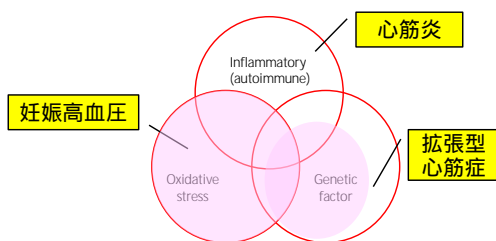
ANP関連遺伝子が正常産婦と患者間で相違

周産期心筋症の病因up-to-date



The 3rd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

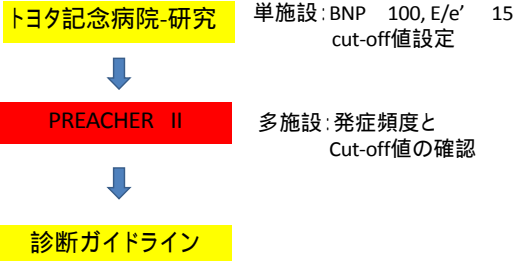
周産期心筋症の病因up-to-date



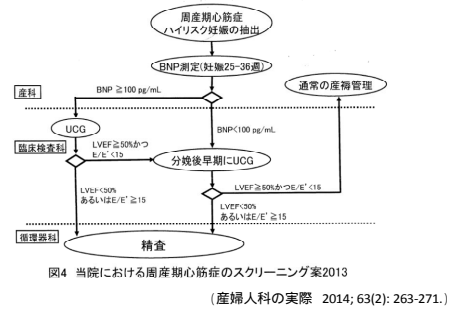
早期診断できないか?

The 3rd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy

研究の流れ



トヨタ記念病院-研究



トヨタ記念病院-研究

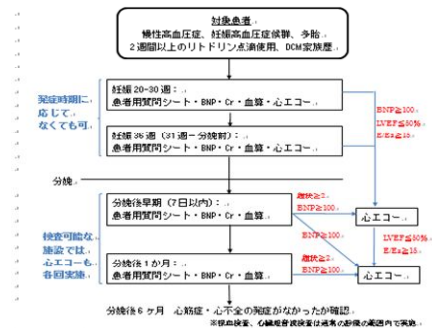
表2 妊娠36週のBNP値と周産期心筋症の発症率

	妊娠36週 BNP ≥ 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

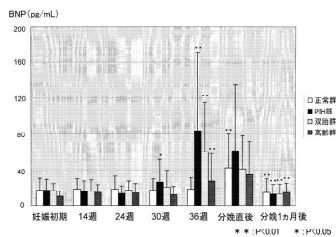
PPCM: peripartum cardiomyopathy * : P<0.01 重複あり

(産婦人科の実際 2014; 63(2): 263-271.)

PREACHER II



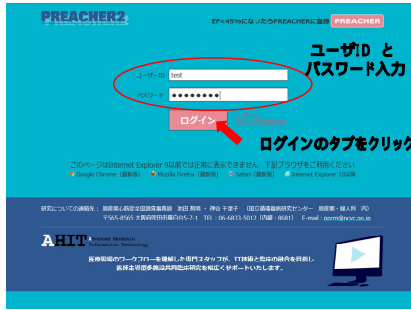
トヨタ記念病院-研究



データ収集方法

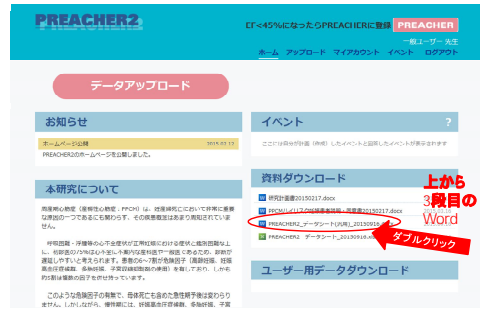
- データシートにデータ記入(被験者、医師)
- 専用エクセルファイルに入力
- 専用サーバーにアップロード
- 事務局データマネジメント(欠損値、外れ値などの確認)
- データ固定後連結、専用サーバーにアップロード

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

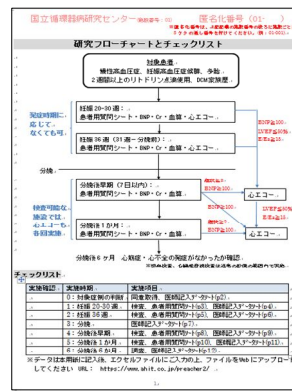


テスト用
ID: test
PW: IKqmwdrnQ

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: 対象症例の把握	同意取得、医師記入シート(p2)
△	1: 経緯 20-30 分	検査、患者用質問シート(p3)、医師記入シート(p4)
△	2: 経緯 36 分	検査、患者用質問シート(p5)、医師記入シート(p6)
△	3: 分鏡	医師記入シート(p7)
△	4: 分鏡後早期	検査、患者用質問シート(p8)、医師記入シート(p9)
△	5: 分鏡後1か月	検査、患者用質問シート(p10)、医師記入シート(p11)
△	6: 分鏡後3か月	検査、医師記入シート(p12)

※データは本用紙に記載後、エクセルファイルに記入の上、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

PREACHERZ EF-45%になった9PREACHERに登録 PREACHERZ 一般ユーザー 先生

ホーム アップロード マイアカウント イベント ログアウト

データアップロード

お知らせ
ホームページ公開 2015.02.12
PREACHERZホームページを公開しました。

イベント
ここでは最新の情報（予定）したイベントと公開したイベントが掲載されます。

資料ダウンロード
2015.09.16
資料ダウンロード
■ 研究計画書20150917.xlsx 2015.09.16
■ PREACHERZの臨床情報集 産婦科 産科部20150217.000x 2015.02.18
■ PREACHERZ データシート(既読)20150916.000x 2015.09.16
■ PREACHERZ データシート_20150916.xlsx 2015.09.16

ユーザーデータダウンロード

Q. 匿名化番号について

施設番号 - 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

Wordのデータシート	Excelの入力場所
1 イベント目 研究フォローシートチェックリスト	無
2 イベント目 医師記入データシート「対象患者」	→「対象患者」のタブに入力
3 イベント目 患者用質問シート「妊娠20~30週」	→「妊娠20~30週」のタブに入力
4 イベント目 医師記入データシート「妊娠20~30週」	→「妊娠20~30週」のタブに入力
5 イベント目 患者用質問シート「妊娠36週」	→「妊娠36週」のタブに入力
6 イベント目 医師記入データシート「妊娠36週」	→「妊娠36週」のタブに入力
7 イベント目 医師記入データシート「分娩」	→「分娩」のタブに入力
8 イベント目 患者用質問シート「分娩後早期」	→「分娩後早期」のタブに入力
9 イベント目 医師記入データシート「分娩後早期」	→「分娩後早期」のタブに入力
10 イベント目 患者用質問シート「分娩後1か月」	→「分娩後1ヶ月」のタブに入力
11 イベント目 医師記入データシート「分娩後1か月」	→「分娩後1ヶ月」のタブに入力
12 イベント目 患者用質問シート「分娩後6か月」	→「分娩後6ヶ月」のタブに入力
13 イベント目 医師記入データシート「分娩後6か月」	→「分娩後6ヶ月」のタブに入力

入力シート: 対象患者 | 妊娠20~30週 | 妊娠36週 | 分娩 | 分娩後早期 | 分娩後1か月 | 分娩後6か月

データ入力済エクセルファイルのアップロード

PREACHERZ EF-45%になった9PREACHERに登録 PREACHERZ 一般ユーザー 先生

ホーム アップロード マイアカウント イベント ログアウト

データアップロード

お知らせ
ホームページ公開 2015.02.12
PREACHERZホームページを公開しました。

イベント
ここでは最新の情報（予定）したイベントと公開したイベントが掲載されます。

資料ダウンロード
2015.09.16
資料ダウンロード
■ 研究計画書20150917.xlsx 2015.09.16
■ PREACHERZの臨床情報集 産婦科 産科部20150217.000x 2015.02.18
■ PREACHERZ データシート(既読)20150916.000x 2015.09.16
■ PREACHERZ データシート_20150916.xlsx 2015.09.16

ユーザーデータダウンロード

(例) 分娩時のタブ クリック時

項目番号	匿名化番号	分娩時対象	分娩時対象	分娩時対象	分娩時対象	分娩時対象	分娩時対象
1		0: なし 1: あり	0: なし 1: あり	0: なし 1: あり	0: なし 1: あり	0: なし 1: あり	0: なし 1: あり
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							

タブ: 対象患者 | 妊娠20~30週 | 妊娠36週 | 分娩 | 分娩後早期 | 分娩後1か月 | 分娩後6か月

↑
対象
疾患

↑
妊娠
20
|
30
週

↑
妊娠
36
週

↑
小
分
娩

↑
分
娩
後
早
期

↑
分
娩
後
1
か
月

↑
分
娩
後
6
か
月

アップロード

PREACHERZ EF-45%になった9PREACHERに登録 PREACHERZ 一般ユーザー 先生

ホーム アップロード マイアカウント イベント ログアウト

データアップロード

お知らせ
ホームページ公開 2015.02.12
PREACHERZホームページを公開しました。

イベント
ここでは最新の情報（予定）したイベントと公開したイベントが掲載されます。

資料ダウンロード
2015.09.16
資料ダウンロード
■ 研究計画書20150917.xlsx 2015.09.16
■ PREACHERZの臨床情報集 産婦科 産科部20150217.000x 2015.02.18
■ PREACHERZ データシート(既読)20150916.000x 2015.09.16
■ PREACHERZ データシート_20150916.xlsx 2015.09.16

ユーザーデータダウンロード

アップロード履歴が表示されます

Q. アップロードのタイミング

適時

定期的に(1か月ごと、2か月ごと、3か月ごと)

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 EF<45%になったらPREACHERに登録 PREACHER 最新ユーザー 先生

ホーム アップロード マイアカウント イベント ログアウト

データアップロード

お知らせ イベント ?

ホームページ公開 2015.02.12

PREACHER2ホームページ公開しました。

本研究について

資料ダウンロード

PREACHER2 データシート(試用) 20150916.xlsx 2015.09.16

PREACHER2 データシート(試用) 20150916.xlsx 2015.09.16

PREACHER2 データシート(試用) 20150916.xlsx 2015.09.16

PREACHER2 データシート(試用) 20150916.xlsx 2015.09.16

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 EF<45%になったらPREACHERに登録 PREACHER 最新ユーザー 先生

ホーム アップロード **マイアカウント** イベント ログアウト

データアップロード

お知らせ イベント ?

ホームページ公開 2015.02.12

PREACHER2ホームページ公開しました。

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

PREACHER2 EF<45%になったらPREACHERに登録 PREACHER 最新ユーザー 先生

ホーム アップロード **マイアカウント** イベント ログアウト

アカウント情報変更

アカウント情報を変更する場合は、必ず変更内容をご確認ください。

ユーザー名: [text input]

パスワード: [password input]

メールアドレス: [text input]

確認 変更完了

次回予定

第80回 日本循環器学会 学術集会

日循80年
日本の循環器病の過去・現在・未来
〜日本大震災復興支援〜

2016年3月18日(金)〜20日(日)

102

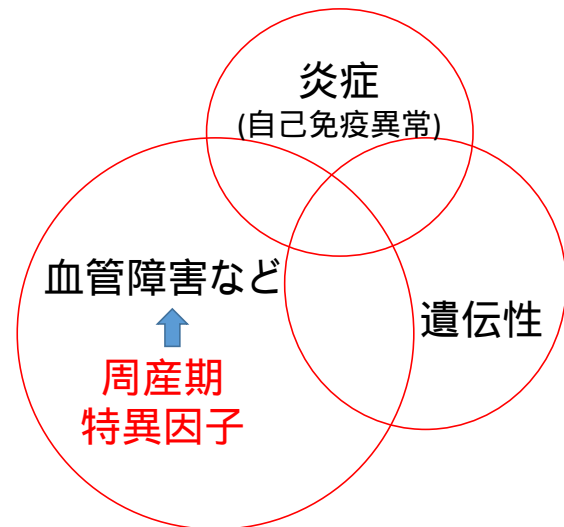
本日はどうもありがとうございました

(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	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	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 心疾患の既往がない

	他に心不全の原因となるものがない 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	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 そのほかに心不全の原因がない(常に除外診断である) 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。

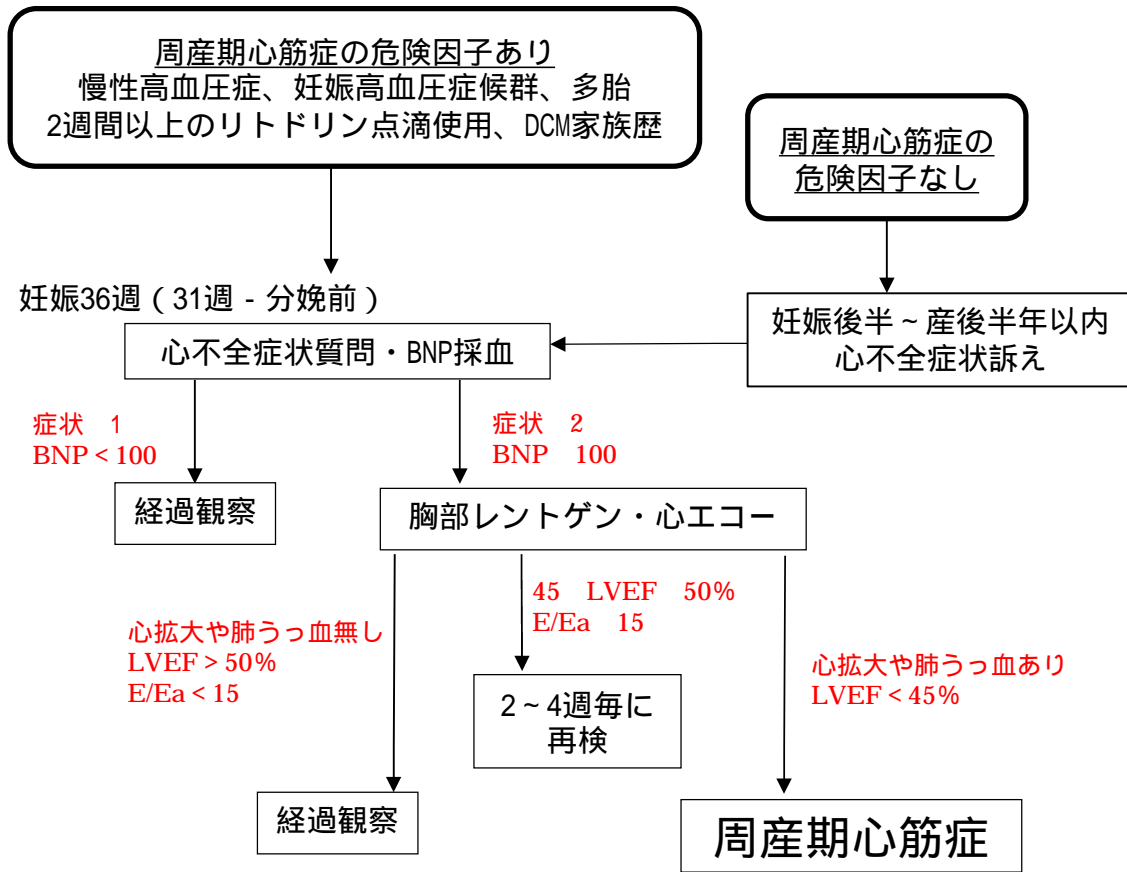
下表に患者背景や臨床経過の国際比較を示す。多産、高齢、多胎、妊娠高血圧症候群、子宮収縮抑制剤の使用や慢性高血圧合併、喫煙なども患者群で有意に多いことがこれまでに指摘されている。これら危険因子の合併率は、欧米と同等であり、日本と欧米の周産期心筋症の臨床像は相同である。また、少子化のわが国においては、患者の半数以上が初産婦である点にも注意が必要である。

	日本 ¹	ドイツ ²	アメリカ ³	南アフリカ ³
	2009 n=102	2012 n=115	2005 n=100	2005 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 (%)	4			
慢性心不全化(NYHA II) (%)	30	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