

## 周産期（産褥性）心筋症の、早期診断検査確立研究の継続と 診断ガイドライン作成研究

主任研究者 神谷千津子

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部

**研究要旨** 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が、息切れ・浮腫などの心不全症状が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。そこで、産科医をはじめとした関係多領域の医療従事者が、早期に心不全・心筋症を診断できるガイドラインの作成が望まれる。本研究では、妊娠高血圧症候群をはじめとした危険因子を持つ妊婦（1000例/～平成30年）を対象に、心不全症状の聴取と心不全スクリーニング検査（心エコー、BNP測定）を行う多施設共同研究を実施し、この研究成果から、スクリーニング検査の対象者、時期、方法、費用対効果を検討し、周産期心筋症の早期診断法を確立する。そして、早期診断法を含む、極めて実用的で母体安全に直結するガイドラインを作成する。

### 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療ガイドライン作成を目的とする。

### 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半数以上が複数の危険因子（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。また、患者の1割は心筋症の家族歴を持つ。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単施設心エコー研究では、1.7%の症例で周産期心筋症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、上記危険因子をもつ妊婦を対象に、心不全生化学マーカーであるBNP測定と心エコー検査を行い、適切なスクリーニング検査とその対象・時期について検討し、得られた成果を当該疾患の診断ガイドラインに反映する。

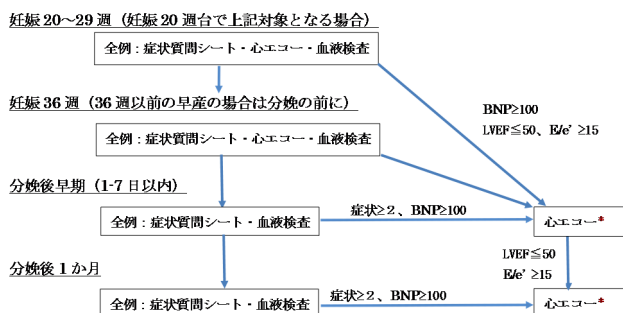
#### 【研究方法】

対象患者：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  
心筋症の家族歴

2週間以上の子宮収縮抑制剤（受容体刺激薬）  
の使用

研究プロトコル：



データ収集：個人特定情報を排除したデータ  
を、非公開専用サーバーで収集し、共同  
研究者間で共有するシステムをすでに構築  
している（資料1）。

(2) 早期診断法を含めた周産期心筋症診療ガイド  
ラインの作成

平成 22 年より継続して行っている周産期心筋  
症症例登録研究(PREACHER)において構築し  
た、学際的全国規模のネットワークから、ガイ  
ドライン作成委員会を結成し、当該疾患につい  
ての国内初の診療ガイドラインを作成する。

(3) 関連学会（日本循環器学会、日本産婦人科  
学会）のガイドライン承認

関連学会である、日本循環器学会と日本産婦  
人科学会のガイドライン承認を受ける。

(倫理面への配慮)

ハイリスク妊婦における早期診断検査研究  
においては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、  
人を対象とする医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する。平  
成 26 年に国立循環器病研究センター倫理委員  
会の承認を得ており、インフォームド・コンセ

ントを全例取得したうえで行っている。症例登  
録においては、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。

本研究は、UMIN-CTR 登録（試験 ID:  
UMIN000020345)済である。

C. 研究結果

(1) 周産期心筋症の早期診断のための多施設共同  
研究とその結果解析

平成 29 年 3 月 16 日現在、17 施設参加〔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、自治医  
科大学附属病院、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、都  
立墨東病院、静岡県立こども病院、九州大学附  
属病院、国立成育医療研究センター、帯広厚生  
病院、聖路加国際病院、徳島大学附属病院、広島  
市立広島市民病院、榊原記念病院〕、3 施設倫理  
委員会申請中〔大阪医科大学附属病院、神戸中  
央市民病院、岡山大学附属病院〕。データ登録済  
症例数 213 例（うち周産期心筋症診断 2 例、  
資料 2）、平成 31 年 3 月までに 1000 例の登録  
を目標としているが、研究は順調に進行してい  
る。解析後、成果を(2)の診療ガイドラインに  
追記を予定する。

共同研究の打ち合わせを平成 28 年 7 月、12  
月（資料 3-4）3 月に行った。また、リクルー  
ト用説明文書を作成した（資料 5）。

これら周産期心筋症に関連した研究班の取り  
組みと、最新知見を広める目的で、平成 28 年 7  
月 17 日（第 52 回日本周産期・新生児医学会学  
術集会会期中）に第 3 回周産期心筋症ミーティ  
ング（資料 6）平成 29 年 3 月（資料 7）を開催  
した。

## (2) 早期診断法を含めた周産期心筋症診療ガイドラインの作成

当初、周産期心筋症の診断ガイドライン策定を予定していたが、臨床現場のニーズにあわせ、診療ガイドライン策定へと変更した(平成28年12月16日の班会議にて決定)。

ガイドライン作成委員会を平成28年7月、12月、平成29年3月に開催し、ガイドラインの概要、執筆分担、タイムラインを決定した。平成30年3月に初版を国立循環器病研究センターホームページ(<http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/disease/peripartum-cardiomyopathy.html>)上に公開を予定している。

また、ガイドラインにも項を設けている遺伝子研究について、論文報告を行い(Circulation Journal 2016, 資料8)、ガイドラインに反映を予定している。

## (3) 日本循環器学会、日本産婦人科学会の承認

日本循環器学会と日本産婦人科学会共同改訂作業中の「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン」(本研究代表者 神谷千津子、分担研究者 池田智明、吉松 淳も改訂作業に携わっている)。と歩調を合わせて、周産期心筋症の診療ガイドラインも作成していく。上記ガイドラインの周産期心筋症の項を本研究主任 神谷が担当予定であり、上記ガイドライン内に当研究班のガイドラインの抜粋を組み込む予定である。

## D. 考察

周産期心筋症は、産科と循環器科の境界領域に属する希少疾患であるため、疾患概念すら十分周知されていない。母体死亡の主な原因疾患

の一つであるが、発症時期が産後7週以降の場合や慢性心不全化する場合、母体死亡統計に反映されないこともある。心不全症状が健常妊産褥婦も訴える症状と酷似していること、多くの場合で心不全初診医が産科医や一般内科医など、普段心不全診療に携わっていない医師であること、などから診断遅延傾向にある。専門医だけでなく、関係各科の医師が早期診断できる検査体系を構築するための診療ガイドライン作成が急がれる。

本研究成果により、ハイリスク妊婦を対象にした心不全スクリーニング検査が確立すれば、専門性を問わず早期診断が可能となる。早期診断により、入院治療の回避や慢性化の阻止、ひいては母体死亡減少の実現が期待される。

妊婦の高齢化が進んでいるが、周産期心筋症の発症率は年齢とともに増加する。生殖医療の普及で、周産期心筋症の危険因子の一つである多胎妊娠も増加している。欧米と日本の周産期心筋症の臨床像は相似しているが、発症率は欧米のほうが2~5倍高く、今後、わが国でも増加が見込まれる。より安全な母児環境の整備に、本研究が果たす役割は大きいと考える。

本研究は、当該疾患の危険因子を持つ妊婦を対象にした早期診断法開発と、循環器科や産科などの関連科診療医が参照できる診療ガイドラインの作成を目的とし、順調に進行している。

## E. 結論

ガイドラインの概要、執筆分担、タイムラインがすでに決まっており、平成30年3月に初版の公開を予定している。目標とする、診断遅延に陥りがちな当該疾患を早期に診断するための、多施設共同研究も順調に進捗しており、平成31年に、ガイドラインに追記できると考える。本研究は計画通りに進行している。

## F. 健康危険情報

該当なし。

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, Mazarotto 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) Chizuko A Kamiya 「Peripartum Cardiomyopathy From a Genetic Perspective」 Circulation Journal,80(8);1684-1688,2016
- 3) 神谷千津子 「心疾患合併妊娠の管理 周産期循環動態変化と分娩管理を中心に」 LISA 23(11);1070-1074,2016
- 4) 神谷千津子 「心筋症」周産期医学 46(10);1241-1244,2016
- 5) 神谷千津子 「5.妊娠出産と心不全」心エコーハンドブック心不全 竹中克・戸出浩之編 199-208,2016
- 6) 神谷千津子 「脳下垂体腫瘍のプロラクチノーマでも周産期(産褥)心筋症は起こる？」週刊日本医事新報 No.4796 52-59, 2016
- 7) Chizuko A Kamiya,MD PhD,Jun Yoshimatsu,MD,PhD 「Editorial: How do genetic components play a role in peripartum cardiomyopathy?」 Journal of Cardiology Cases 12(4);104-105,2016
- 8) 神谷千津子 「4.周産期心筋症」診断モダリティとしての心筋病理 心筋生検研究

会編集 南江堂,126-128,2017

- 9) 神谷千津子 「周産期心筋症の診断と治療」循環器専門医 25(1);75-81,2017
- 10) 神谷千津子 「循環器疾患合併妊婦の妊娠・分娩管理 心筋症」Heart View4 月号 96-101,2017

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
- 2) 神谷千津子 「循環器疾患と妊娠出産～周産期心筋症を中心に～」第 1 回日本母性内科学会総会・学術集会 教育講演 7.30/16 東京
- 3) 神谷千津子 「周産期(産褥性)心筋症の最新知見～疫学、病因、治療、遺伝子研究まで～」第 32 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会 11.18/16 岡山
- 4) 神谷千津子 「周産期心筋症の次回妊娠予後の検討」第 3 回心と妊娠フォーラム 11.25～26/16 大阪
- 5) 神谷千津子 「究極の性差、妊娠出産と心臓病～周産期(産褥性)心筋症を中心に考える～」第 84 回東京心臓の会 11.26/16 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

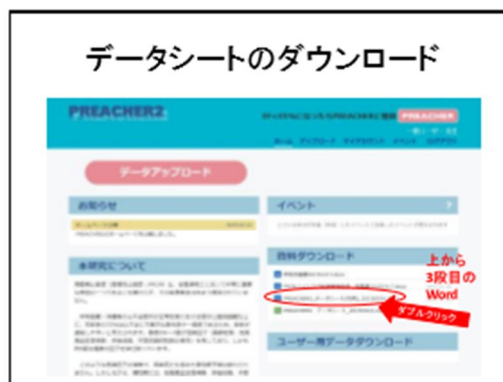
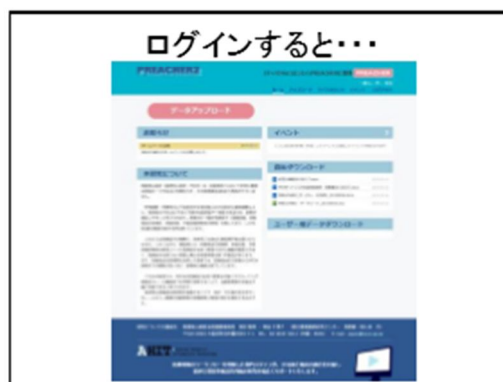
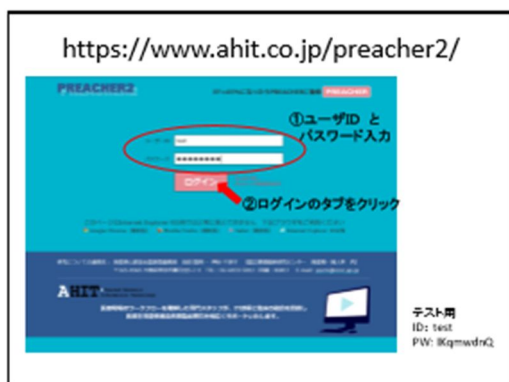
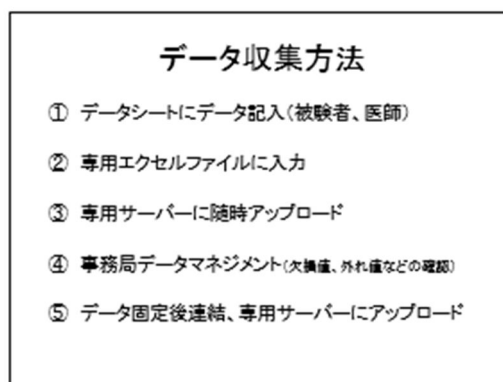
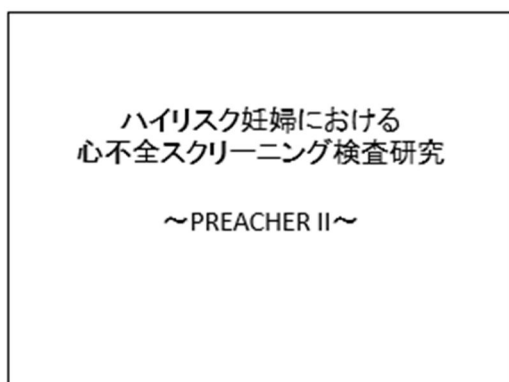
研究協力者:

赤木禎治(岡山大学病院・成人先天性心疾患センター)、池田智明(三重大学医学部産科婦人科学教室)、石津智子(筑波大学・循環器内科・臨床検査医学)、井上典子(国立循環器病研究センタ

一周産期・婦人科)、岩永直子(国立循環器病研究センター周産期・婦人科)、上野尚子(広島市立広島市民病院・産科・婦人科)、鶴飼真由(トヨタ記念病院・産婦人科)、江口和男(自治医科大学附属病院・循環器内科)、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)、大丸貴子(九州大学医学部・婦人科学産科学教室)、金山尚裕(浜松医科大学・産婦人科)、神元友紀(三重大学医学部産科婦人科学教室)、小板橋俊美(北里大学病院・循環器内科・診療講師)、小口秀記(トヨタ記念病院)、小永井奈緒(国立循環器病研究センター・心臓血管内科)、桂木真司(榊原記念病院・産婦人科)、加地剛(徳島大学病院・産婦人科)、川松直人(聖路加国際病院・心血管センター)、小山雅之(帯広厚生病院・循環器内科)、関野和(広島市立広島市民病院・産科

婦人科)鈴木一有(浜松医科大学・周産期母子センター)、臺和興(広島市立広島市民病院・循環器内科)、大門篤史(大阪医科大学附属病院・産婦人科)、中尾真大(榊原記念病院・産婦人科)、二井理文(三重大学医学部産科婦人科学教室)、西口富三(静岡県立こども病院)、兵藤博信(東京都立墨東病院・産婦人科)、堀内縁(国立循環器病研究センター周産期・婦人科)、三戸麻子(国立成育医療センター・周産期母性診療センター母性内科)、宮里舞(大阪府母子医療センター・母性内科)、室原豊明(名古屋大学大学院医学系研究科・分子総合医学専攻病態内科学循環器内科学)、和栗雅子(大阪府母子医療センター・母性内科)、和田芳直(大阪府母子医療センター・母性内科)

(資料1)



拡大

## PREACHER II データシート

チェックリスト

実施項目	実施時期	実施項目
0: 対象機関の検索	調査前週	既実施済 (既実施済データシート)
1: 対象機関の検索	調査前週	調査済 (調査済データシート)
2: 対象機関の検索	調査前週	調査済 (調査済データシート)
3: 対象機関の検索	調査前週	調査済 (調査済データシート)
4: 対象機関の検索	調査前週	調査済 (調査済データシート)
5: 対象機関の検索	調査前週	調査済 (調査済データシート)
6: 対象機関の検索	調査前週	調査済 (調査済データシート)

※データは本資料に記載後、エクセルファイルにご入力の上、ファイル名Webにアップロードしてください。URL: <http://www.ishikawa.ac.jp/preacher2/>

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

PREACHER II

データアップロード

最新のお知らせ

イベント

資料ダウンロード

ユーザーデータダウンロード

上から4段目 Excel ダブルクリック

## 入力について

WordのデータシートとExcelの入力場所について

Wordのデータシート	Excelの入力場所
0: 対象機関の検索	調査済 (調査済データシート)
1: 対象機関の検索	調査済 (調査済データシート)
2: 対象機関の検索	調査済 (調査済データシート)
3: 対象機関の検索	調査済 (調査済データシート)
4: 対象機関の検索	調査済 (調査済データシート)
5: 対象機関の検索	調査済 (調査済データシート)
6: 対象機関の検索	調査済 (調査済データシート)

## (例)分娩時のタブ クリック時

タブ

## 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	001
02 三重大学	002
03 浜松医科大学	003
04 自治医科大学	010
05 静岡県立こども病院	010
06 大阪府立母子センター	100
...	...

例: 07-005





(資料 2)

## PREACHER II 症例登録数進捗状況

2017.2.23

施設番号	施設名	症例数	(HPアップ済み/データ クリーニング中)
1	国立循環器病研究センター	19	(14/5)
2	三重大学医学部附属病院	19	(10/7)
3	トヨタ記念病院	31	(31/0)
4	浜松医科大学医学部附属病院	6	(6/0)
5	自治医科大学附属病院	6	(0/6)
6	大阪府立母子保健総合医療センター	2	(0/2)
7	静岡県立こども病院	55	(55/0)
8	東京都立墨東病院	6	(0/6)
9	筑波大学附属病院	7	(0/7)
10	九州大学病院	5	(0/5)
11	北里大学病院	29	(0/29)
12	国立成育医療研究センター	3	(3/0)
13	帯広厚生病院	5	(5/0)
14	聖路加国際病院	0	(0/0)
	合計	193	(124/67)

(資料 3)

2017.7.17. 第3回周産期心筋症ミーティング

## 周産期心筋症全国症例登録 (PREACHER) 途中経過報告

## 多施設共同前向き症例登録 PREACHER

(PREgnancy Associated Cardiomypathy and Hypertension - Essential STUDY)

Web登録開始

平成22年10月～平成27年7月 登録症例75例について検討

### 患者背景

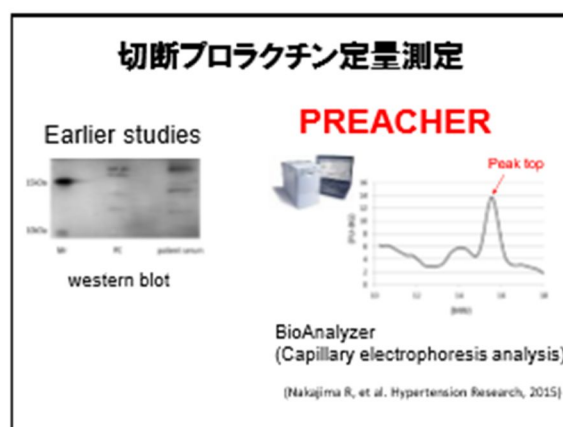
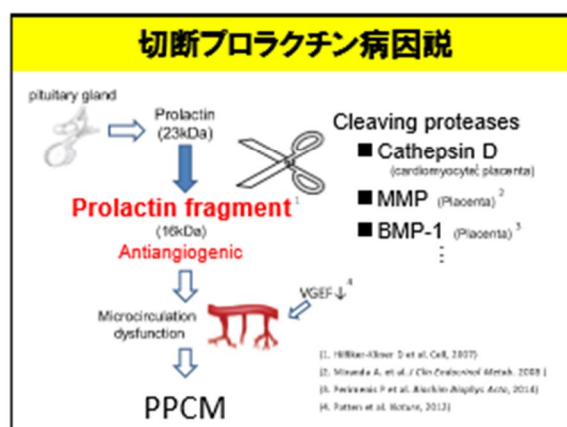
	PREACHER 2015年7月 n=75	日本 <sup>1)</sup> 2009年 n=102	アメリカ <sup>2)</sup> 2005年 n=100	ドイツ <sup>3)</sup> 2012年 n=115	南アフリカ <sup>4)</sup> 2005年 n=100
平均年齢(才)	36.1	32.7	30.7	34	31.6
平均妊娠回数(回) <sup>5)</sup>	1.7	1.7	2.6	2	3
初産婦(%)	59	55	37	-	20
アフリカ系人種(%)	0	0	19	-	100
危険因子					
妊娠関連高血圧(%)	40	42	43	45	2
子宮収縮抑制剤(%)	20	14	19	4	9
多胎妊娠(%)	5	15	13	15	6

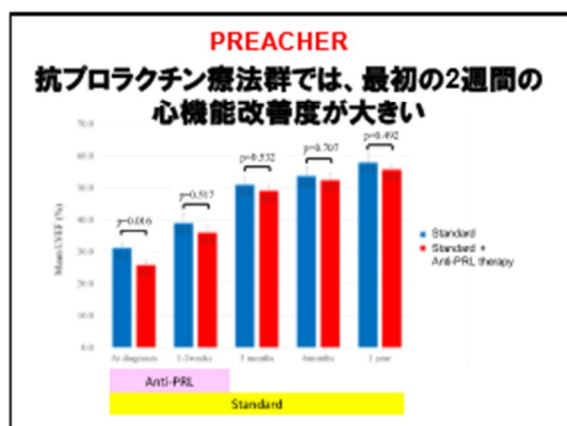
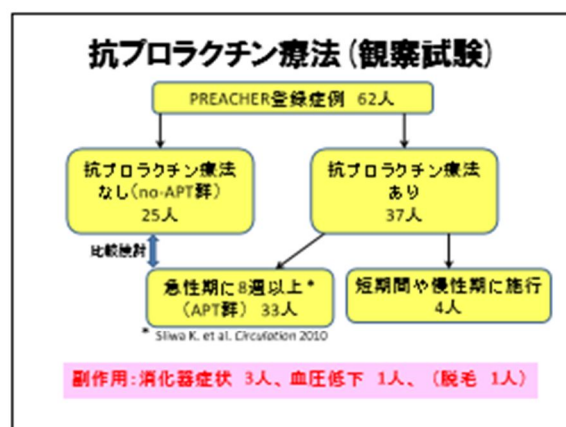
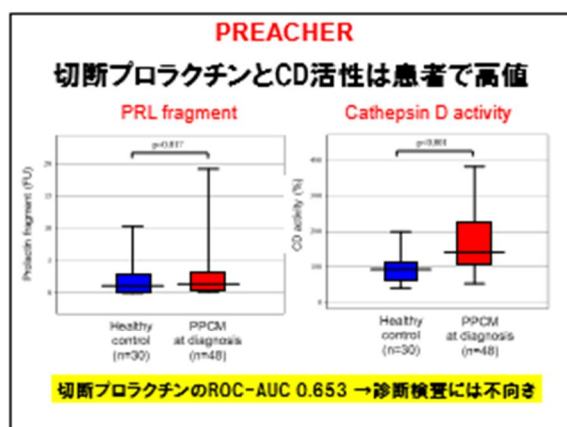
\*掲載されている  
<sup>1)</sup> Ganiyu AC, et al. *Circ J* 2011. <sup>2)</sup> Sliwa K, et al. *Lancet* 2004  
<sup>3)</sup> Naghlyi A, et al. *Basic Res Cardiol* 2013より引用(転載)  
<sup>4)</sup> Sliwa K, et al. *Lancet* 2004  
<sup>5)</sup> Miranda A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009  
<sup>6)</sup> Packer MJ, et al. *Am J Hypertens* 2014  
<sup>7)</sup> Patten et al. *Hypertens* 2012

### 心エコー所見

	PREACHER (n=75)	Healthy control 1 month postpartum <sup>*</sup> (n=79)
LVDd (mm)	55.3 ± 5.7	45.7 ± 6.5
LVDs (mm)	47.6 ± 6.7	28.6 ± 4.5
%FS (%)	14.1 ± 5.4	36.6 ± 6.2
LVEF (%)	28.5 ± 8.9	61.5 ± 9.4
IVS (mm)	8.5 ± 1.4	6.4 ± 1.4
PW (mm)	8.7 ± 1.5	6.9 ± 1.3
Transmitral inflow		
E/A	1.8 ± 1.0	1.5 ± 0.4
DcT (msec)	137 ± 54	165 ± 36
Restrictive pattern	57%	16%
Pseudonormal	10%	16%
Impaired relaxation	10%	3%
Normal	10%	57%
Undeterminable	13%	8%

\*Nagayama J, Ganiyu C, et al. The 87<sup>th</sup> academic meeting of JSH, 2016



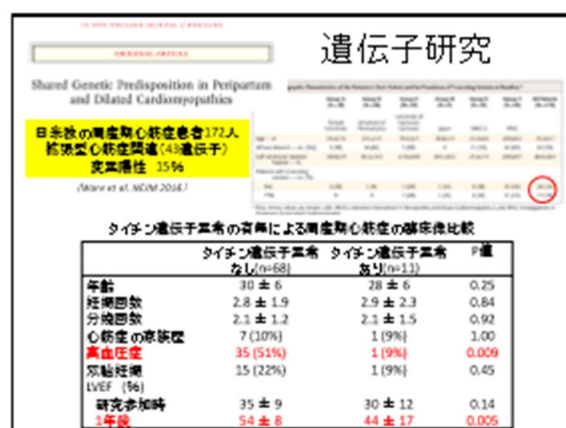
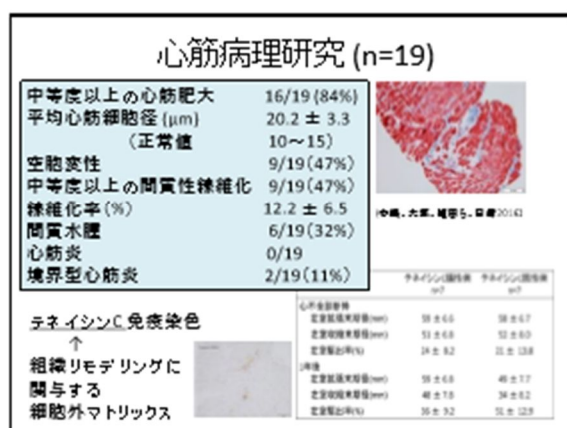


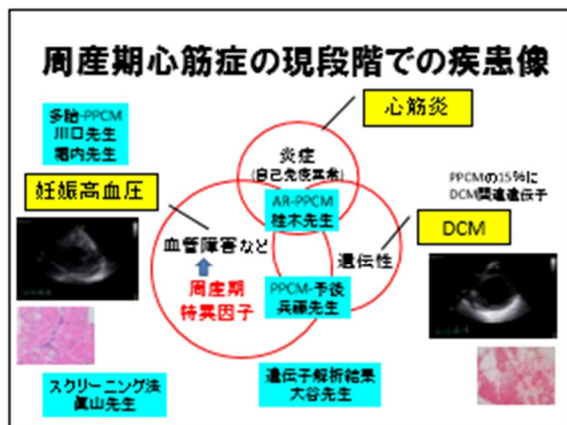
### PREACHER

#### Analysis on normalized LVEF (≥55%) after 1 year

Variable	Univariate analysis p*	Multivariate analysis	
		Odds ratio [95% CI]	p*
Age	0.0657		
Parity	0.2154		
Obstetrical risk factors†	0.1817		
Family history of DCM	0.1149		
LVEF at diagnosis	0.0069	1.1521 (1.0065-1.3188)	0.0400
LVDd at diagnosis	0.0227	0.7830 (0.5339-1.1485)	0.2108
LVDs at diagnosis	0.0085	1.1161 (0.7673-1.6236)	0.5656
Anti-PRL therapy	0.1387		

logistic regression analysis, \*multiple logistic regression analysis, †Obstetrical risk factors: pregnancy induced hypertension, twin pregnancy and toxicologic therapy





### 周産期心筋症のより明確な疾患像

現行診断基準による周産期心筋症 (除外診断のため、多彩な疾患背景)

DNA遺伝検査など

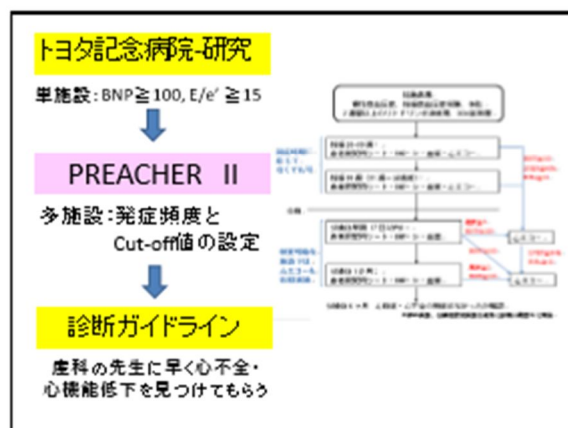
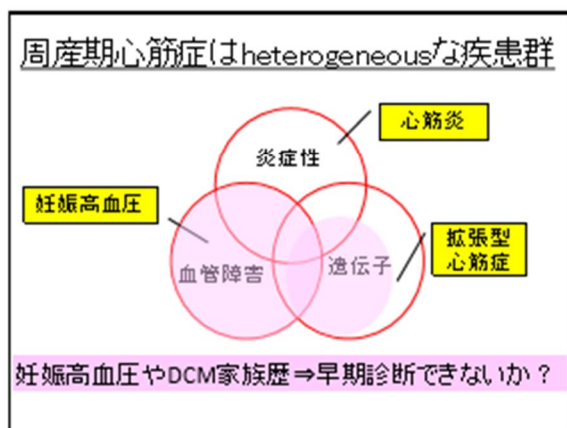
拡張型心筋症 関連遺伝子未検	○	○	×	×
周産期心筋症 特異的因子 未検(特異的因子)	×	○	○	×
以上の分類	周産期心筋症の1例 妊娠高血圧症候群 少ない 心臓肥厚感 弱い		周産期心筋症の1例 妊娠高血圧症候群 多い 心臓肥厚感 強い	
正確な診断	周産期に 関連化した 拡張型心筋症	拡張型心筋症で特 異的因子 未検(特異的因子)	周産期心筋症	拡張型心筋症

決断の周産期心筋症



### ハイリスク妊婦における 心不全スクリーニング検査研究

～PREACHER II～



## 研究の進捗状況

研究番号	所属機関	進捗状況 (HPアンケート/リーフレット)	
		2018年3月	2018年8月
1	国立循環器病研究センター	0 (0/0)	11 (7/4)
2	三菱大学医学部附属病院	0 (0/0)	10 (0/0)
3	トヨタ記念病院	28 (0/28)	28 (0/28)
4	東北大学医学部附属病院	3 (0/3)	3 (0/3)
5	香川県立中央病院	0 (0/0)	0 (0/0)
6	大阪府立母子医療センター	2 (0/2)	2 (0/2)
7	群馬県立こども病院	0 (0/0)	0 (0/0)
8	東京女子医科大学	0 (0/0)	0 (0/0)
9	熊本大学附属病院	1 (0/1)	1 (0/1)
10	九州大学病院	3 (0/3)	3 (0/3)
11	北里大学病院	0 (0/0)	0 (0/0)
12	国立循環器病研究センター	0 (0/0)	0 (0/0)
13	岡山県立病院	4月より	0 (0/0)
合計		38 (1/38)	72 (25/32)

## データシート説明

## データ入力説明

お手元の配布資料中、データシート、入力説明をご参照ください

## 相乗り研究について

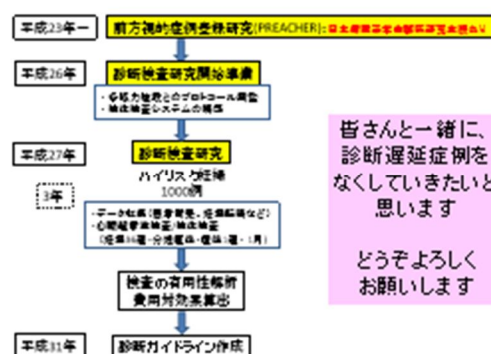
24時間血圧測定(自治医科大学)

研究計画書  
4-4 観察・検査項目

	経口中 (20-30週、36週)	分娩後 (1-7日)	分娩後 1か月	分娩後 6か月
産前産後の判断	○			
説明と同意	○			
病歴採取		○	○	
血圧・脈拍	○	○	○	
生活習慣シート	○	○	○	
血液検査	○	○	○	
心エコー検査		△*	△*	
24時間血圧(ABPM)	☆		☆	
心筋症発症の有無確認				○

\*臨床で施行した場合のみ測定データを検附付表に含む  
(各観察・検査項目は、添付資料のデータシート参照)

## 本研究の最終目標:診断ガイドライン作成



(資料4)

平成28年11月吉日

関係各位

厚生労働科学研究費補助金  
「周産期（産褥性）心筋症の早期診断検査確立研究の打ち合わせ  
及び  
周産期（産褥性）心筋症診断ガイドライン作成委員会」  
ご出席のお願い

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

いつも本研究につきご協力賜わりまして心より御礼申し上げます。

さて、この度厚生労働科学研究費補助金「周産期（産褥性）心筋症の早期診断検査確立研究の継続と診断ガイドライン作成」による研究打ち合わせ及び診断ガイドライン作成委員会を下記の通り開催致します。ご多忙かとは存じますが、ご出席賜りますようお願い申し上げます。

謹白

記

開催日時：平成28年12月16日（金）17：30～19：00

（新規に研究ご協力いただける先生方は17:00～）

会場： 安保ホール 101号室（愛知県名古屋市中村区名駅3-15-9）



連絡先： 周産期心筋症研究（PREACHER/ PREACHER II）事務局

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部

神谷 千津子 Mail:chiz@ncvc.go.jp Tel:06-6833-5012（内線 8681）

予定議事内容：

17：00-17：30 周産期（産褥性）心筋症の早期診断検査確立研究について

新規にご協力いただける施設の先生方のみ

↳（榊原記念病院、広島市立広島中央病院）

以下、全員対象

17：30-18：00 周産期（産褥性）心筋症の早期診断検査確立研究の進捗状況のご報告

18：00-19：00 周産期（産褥性）心筋症診断ガイドライン作成について

・ガイドラインの内容と執筆分担について

・ガイドラインの公表方法について

(資料5)

## 周産期心筋症の診断研究にご協力いただけませんか？

### 周産期心筋症という病気をご存知ですか？

周産期心筋症とは、心臓病のなかった女性が、妊娠中から産後にかけて心臓の機能が低下し、**心不全**を発症する病気です。

日本では、年間 50～70 人ほどしか発症しないため、まだあまり知られていませんが、重症の方では命にもかかわる病気です。

**心不全**になると、からだのさまざまな部分に水がたまり、ひどい息切れやむくみ、体重増加などの症状がでます。一方、正常の妊娠でも、似た症状がでるため、正常か**心不全**かの判別がつきにくく、周産期心筋症の診断は遅れる傾向にあります。

原因はまだ分かっていませんが、**周産期心筋症にかかりやすい因子**は分かっています。

そこで、周産期心筋症が早期に診断できるよう、**周産期心筋症にかかりやすい因子**をもつ妊娠女性を対象に、心不全や心機能検査を行っています。

#### **周産期心筋症にかかりやすい因子**

妊娠高血圧症候群  
慢性高血圧症  
多胎妊娠  
切迫早産の点滴治療（2週間以上）  
血縁に心筋症の人がいる

妊娠中：問診

心臓の機能をみる超音波検査

心不全で増加するホルモン

(BNP)の血液検査

産後 1 週間以内：問診、BNP 検査

産後 1 か月：問診、BNP 検査 など

### 研究協力に興味のある方は、主治医にお伝えください

周産期心筋症という病気についての詳しい情報は、

[http://www.ncvc.go.jp/cvinfo/disease/peripartum\\_cardiomyopathy.html](http://www.ncvc.go.jp/cvinfo/disease/peripartum_cardiomyopathy.html)

研究についてのお問い合わせは、主治医、もしくは下記まで、

周産期心筋症全国研究事務局

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科内

神谷 千津子、井上 典子、松村 忍

[ppcm@hsp.ncvc.go.jp](mailto:ppcm@hsp.ncvc.go.jp)





(資料6)

## 第3回周産期心筋症ミーティングプログラム

7月17日(日) 19:00-20:40 (開場 18:45)  
富山県民会館 701号室

- |             |  |   |
|-------------|--|---|
| 19:00-19:05 | Opening remarks                            | 三重大学 産科婦人科 池田 智明先生  |
| 19:05-19:20 | 「周産期心筋症全国症例登録研究 (PREACHER) の途中経過報告」        | 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 神谷 千津子                                |
| 19:20-19:35 | 「双胎妊娠で周産期心筋症を前向きにとらえた一症例」                  | 大阪府立母子保健医療総合センター 産科 川口 晴菜先生<br>国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 堀内 縁先生 |
| 19:35-19:45 | 「妊娠高血圧症候群を契機に重症心機能低下を来した AR 合併妊娠」          | 榊原記念病院 産婦人科 桂木 真司先生   |
| 19:45-19:55 | 「異なる治癒経過を示した周産期心筋症の2例」                     | 東京都立墨東病院 産科 兵藤 博信先生   |
| 19:55-20:05 | 「周産期心筋症の遺伝子解析結果」                           | 国立循環器病研究センター研究所 再生医療部 大谷 健太郎先生                              |
| 20:05-20:20 | 「脳性ナトリウム利尿ペプチドによる妊産婦の心機能評価と周産期心筋症発症の予測」    | トヨタ記念病院 産婦人科 眞山 学徳先生  |
| 20:20-20:35 | 「ハイリスク妊婦における心不全スクリーニング検査研究～ PREACHER II ～」 | 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 神谷 千津子                                |
| 20:35-20:40 | Closing remarks                            | 三重大学 産科婦人科 池田 智明先生  |
- 以上

会場： 富山県民会館 (住所：富山市新総曲輪 4-18 電話：076-432-3111)  
アクセス： JR 富山線 富山駅 南口より、徒歩約 10 分。  
市内電車 県庁前駅より、徒歩約 3 分。

### ミーティングに関するお問い合わせ

国立循環器病研究センター  
周産期・婦人科 神谷 千津子  
住所：大阪府吹田市藤白台 5-7-1  
電話：06-6833-5012(内 8681)  
E-mail: ppcm@ml.ncvc.go.jp

### データ入力 (EDC) 等に関するお問い合わせ

AHIT 株式会社 臨床研究支援グループ  
吉岡 昌美・溝上 佳子  
住所：大阪市北区梅田 2-2-2-19  
E-mail: preacher@ahit.co.jp

(資料7)

## 第 4 回 周 産 期 心 筋 症 ミ ー テ ィ ン グ プログラム

3月18日(土) 14:15-15:10 (開場 14:00)

TKP 金沢新幹線口 カンファレンスルーム 4A

- 14:15-14:20 Opening remarks 三重大学 産科婦人科学教室 池田 智明先生
- 14:20-14:35 「周産期心筋症全国症例登録研究(PREACHER)の途中経過報告」  
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 神谷 千津子
- 14:35-14:45 「卵子提供胚移植後妊娠・出産後に発症した周産期心筋症の一例」  
久留米大学 心臓血管内科 森川 渚先生
- 14:45-14:55 「事前に発症リスクを把握し、迅速に対応できた周産期心筋症の一例」  
北里大学 循環器内科 小板橋 俊美先生
- 14:55-15:05 「周産期心筋症発症における内因性ナトリウム利尿ペプチド系の関与」  
国立循環器病研究センター研究所 再生医療部 大谷 健太郎先生
- 15:05-15:10 Closing remarks 三重大学 産科婦人科学教室 池田 智明先生  
以上

会場 TKP 金沢新幹線口 (住所:金沢市堀川新町 2-1 電話: 052-990-2651)  
アクセス: JR 北陸本線 金沢駅 兼六園口(東口)より、徒歩約2分。

-----【周産期心筋症全国調査事務局】-----  
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 内  
神谷千津子 井上典子 合沢忍  
住所:大阪府吹田市藤白台 5-7-1  
電話:06-6833-5012(内 8681)  
E-mail: ppcm@ml.ncvc.go.jp  
-----



## Peripartum Cardiomyopathy From a Genetic Perspective

Chizuko A. Kamiya, MD, PhD; Jun Yoshimatsu, MD, PhD; Tomoaki Ikeda, MD, PhD

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a rare, but life-threatening condition that occurs during the peripartum period in previously healthy women. Although its etiology remains unknown, potential risk factors include hypertensive disorders during pregnancy, such as preeclampsia, advanced maternal age, multiparity, multiple gestation, and African descent. Several cohort studies of PPCM revealed that the prevalence of these risk factors was quite similar. Clinically, approximately 40% of PPCM patients are complicated with hypertensive disorders during pregnancy. Because PPCM is a diagnosis of exclusion, heterogeneity is a common element in its pathogenesis. Recent genetic research has given us new aspects of the disease. PPCM and dilated cardiomyopathy (DCM) share genetic predisposition: 15% of PPCM patients were found to have genetic mutations that have been associated with DCM, and they showed a lower recovery rate. Other basic research using PPCM model mice suggests that predisposition genes related to both hypertensive and cardiac disorders via angiogenic imbalance may explain common elements of hypertensive disorders and PPCM. Furthermore, hypertensive disorders during pregnancy are now found to be a risk factor of not only PPCM, but also cardiomyopathy in the future. Understanding genetic variations allows us to stratify PPCM patients and to guide therapy.

**Key Words:** Dilated cardiomyopathy; Genetics; Hypertension; Peripartum cardiomyopathy; Pregnancy

**P**eripartum cardiomyopathy (PPCM) causes unexplained left ventricular systolic dysfunction (ie, left ventricular ejection fraction (LVEF) <45%) and heart failure towards the end of pregnancy or in the months following delivery, in previously healthy women.<sup>1,2</sup> PPCM is a rare but leading cause of pregnancy-related morbidity and mortality.<sup>3</sup> The pathogenesis of PPCM has been unclear, but many new findings from both clinical and basic research have been reported recently. The dilated left ventricle and decreased cardiac contraction in PPCM are similar to dilated cardiomyopathy (DCM). Some PPCM patients also have a family history of DCM. These facts suggest that an overlap of these conditions. An American National Institute of Health Working Group, however, concurred that PPCM is a distinct entity, rather than a clinically silent underlying cardiomyopathy unmasked by the hemodynamic stresses of pregnancy, because the reported incidence is much higher than the incidence of DCM or myocarditis.<sup>4</sup> In addition, PPCM is often present in the postpartum period, which is when pregnancy-induced volume load is already reduced.

PPCM is a diagnosis of exclusion and thus considered a heterogeneous disease group. The precise mechanisms of PPCM remain unexplained, but several theories have been proposed, including autoimmune disorder,<sup>5</sup> viral myocarditis,<sup>6</sup> and anti-angiogenic factors such as cleaved prolactin and soluble FLT1 (sFLT1).<sup>7,8</sup> All these factors may contribute to the deterioration of PPCM in each individual patient, because it is such a

heterogeneous disease.

Lately, more genetic research about PPCM has been performed. Therefore, we review the literature about PPCM from a genetic perspective, because it may contribute to understanding of the disease and suggest further investigations of its pathogenesis.

### Clinical Picture of PPCM

The incidence of PPCM is known to be approximately 1 in 1,000–4,000 in the USA,<sup>9–11</sup> 1 in 1,000 in South Africa,<sup>12</sup> and 1 in 300 in Haiti.<sup>13</sup> In contrast, the incidence in Japan and some European countries is less, approximately 1 in 10,000–15,000.<sup>14</sup> Such differences are mainly explained by ethnicity, including genetic diversity, and the increased diagnostic yield. A large population-based study of PPCM highlighted important racial differences in the USA; the incidence of PPCM was greatest in African-Americans, in which it was 7-fold higher compared with the lowest in Hispanics.<sup>11</sup>

Several risk factors are associated with PPCM: advanced maternal age, multiparity, multiple gestations, hypertensive disorders during pregnancy, tocolytic agents such as  $\beta_2$  adrenergic agonists, as well as African descent.<sup>1,2,4,15</sup> The prevalence of these risk factors among PPCM patients is almost same in many countries (Table),<sup>14,16–19</sup> which indicates that we share the same concept of the disease and diagnosis.

Symptoms of heart failure, such as dyspnea, edema and

Received April 8, 2016; revised manuscript received June 9, 2016; accepted June 14, 2016; released online July 6, 2016

Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita (C.A.K., J.Y.); Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu (T.I.), Japan

Mailing address: Chizuko A. Kamiya, MD, PhD, Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan. E-mail: [chiz@nccvc.go.jp](mailto:chiz@nccvc.go.jp)

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-16-0342

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: [cj@j-circ.or.jp](mailto:cj@j-circ.or.jp)

Table. Comparison of Clinical Picture of Peripartum Cardiomyopathy in Japan, Germany, USA and South Africa				
	Japan <sup>14</sup> (n=102)	Germany <sup>16</sup> (n=115)	USA <sup>17</sup> (n=100)	South Africa <sup>18,19</sup> (n=100)
Age (years)	32.7	34	30	31.6
Parity	1.7	2	2.2	3
Primipara (%)	55	–	–	20
African descent (%)	0	–	30	100
Risk factors				
Hypertension disorders during pregnancy (%)	42	45	45	2
Tocolytic therapy (%)	14	4	–	9
Twin pregnancy (%)	15	15	–	6
Mortality (%)	4	2	4	15

weight gain, resemble those complained about by normal peripartum women, which makes it very difficult to diagnose PPCM. At the same time, a low level of awareness and failure to routinely think of a cardiac cause for these symptoms are related to delayed diagnosis in many cases. In Japan, more than 60% of patients were initially seen by an obstetrician when they complained of heart failure symptoms, otherwise less than 10% were primarily managed by a cardiology specialist.<sup>14</sup> Goland et al reported that diagnosis delay was significantly associated with worse prognoses such as death or heart transplantation.<sup>20</sup> Increased awareness of PPCM is required for early diagnosis and better outcomes.

In Japan, diagnosis of PPCM was established antepartum in 31% of cases and intra- to postpartum in 69%. One-third of patients were diagnosed within 1 week after delivery.<sup>14</sup> The Registry On Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC) study reported that timing of heart failure was dependent on the underlying cardiac diagnosis, with heart failure in the second trimester occurring mainly in patients with structural heart disease, such as shunt lesions or valvular heart disease. By contrast, patients with cardiomyopathy and ischemic heart disease developed heart failure shortly after delivery.<sup>21</sup> This finding suggests that, besides pregnancy-induced volume overload, other pathophysiological mechanisms underlie the development of PPCM.

The clinical course of PPCM is distinguishing; some patients show rapid progression to end-stage heart failure and others recover ventricular function spontaneously and completely. Although early improvement in cardiac function predicts a good outcome, some women will have slow, gradual improvement over years. The most severe cases (~5–10% of PPCM patients) result in maternal death or heart transplant. Approximately 50–70% of patients show clinically normalized cardiac function within a year. Overall, the patients with PPCM had better survival, as compared with the patients with idiopathic cardiomyopathy.<sup>22</sup>

The Japanese retrospective nationwide survey of PPCM revealed that, although cardiac parameters at diagnosis were similar in patients with and without hypertensive disorders, patients with hypertensive disorders were hospitalized for a shorter period and had better cardiac function in the long-term.<sup>14</sup> The same tendency has been observed in other studies.<sup>16</sup> It is partly explained by the fact that PPCM patients without hypertensive disorders tend to include women with a DCM background, as we will discuss later. Otherwise, if PPCM and hypertensive disorders, such as preeclampsia, share the same pathogenesis, cardiomyopathy is recovered within months, whereas preeclampsia dramatically improves after delivery.

Other prognostic factors are known, such as the LVEF at diagnosis and after 2 months, the LV diameter, LV thrombus and the ethnicity.<sup>23</sup>

### PPCM and DCM

Several cohort studies revealed that a positive family history of DCM among PPCM patients was approximately 10%.<sup>16,17</sup> There also have been reports in which some cases of PPCM may actually be part of familial DCM. van Spaendonck-Zwarts et al<sup>24</sup> studied 90 families with familial DCM in the Netherlands and the presence of PPCM was found in 5 (6%) of them. A DCM-related genetic mutation was found in 1 family. In a reverse approach, cardiac screening of 1st-degree relatives of 3 PPCM patients, who did not show full recovery, revealed undiagnosed DCM in all 3 families. After these findings, the same group collected 18 more families with PPCM and DCM from various countries and found that titin gene (*TTN*) mutations were the most common variant among the families.<sup>25</sup> In another study from the USA, Morales et al made similar observations in a large cohort study. Of 4,110 women from 520 pedigrees in the familial DCM database, 45 cases of PPCM were identified. Of these, 19 had been resequenced for known DCM-related genetic mutations, and 6 carried mutations.<sup>26</sup> These findings suggest that a proportion of PPCM cases has a genetic cause and therefore, cardiologic screening of such families is important. Furthermore, cardiologic screening during pregnancy and puerperium should be considered for 1st-degree relatives or relatives carrying the underlying mutation of familial DCM patients.

As for DCM, more than 50 different genetic mutations have been linked to the disease.<sup>27</sup> Current research<sup>28</sup> was performed to sequence the 43 genes with variants that had been associated with DCM in 172 women with PPCM. The prevalence of truncating variants (26 of 172: 15%) was significantly higher than that in a reference population (4.7%), but was similar to that in a cohort of patients with DCM (17%).<sup>28</sup> Interestingly, the prevalence of variants was the same in the USA, Germany and Japan, and even among a cohort of patients who underwent either cardiac transplantation or placement of a LV assist device. Two-thirds of the identified truncating variants were in *TTN*. *TTN* encodes a protein, titin, which comprises 1 of the 3 major filaments of the cardiac sarcomere, and its truncated variants are responsible for approximately 20% of DCM cases.<sup>29</sup> In a clinically well-characterized cohort of 83 women with PPCM, the presence of *TTN* truncating variants was significantly correlated with a lower LVEF at 1-year follow-up.<sup>28</sup>

cardiac PGC-1 $\alpha$ , a powerful regulator of angiogenesis. In addition, proangiogenic therapies rescued model mice from PPCM. These results indicate that PPCM is mainly a vascular disease, and explain why preeclampsia and multiple gestations are important risk factors for the development of PPCM.

Interestingly, the DCM-related genome sequencing in PPCM, as referred to earlier, showed that the prevalence of hypertensive disorders was very low among patients with *TTN* truncating variants (1/11, 9%), compared with those without (35/68, 51%,  $P=0.009$ ).<sup>29</sup> The burden of *TTN* truncating variants among the women without hypertension (10/43, 23%) was significantly higher than that among those with hypertension (1/40, 2%,  $P=0.005$ ). From these results, PPCM with hypertensive disorders (and probably multiple gestations) and PPCM with a genetic background of DCM are unique subsets in the heterogeneous disease group.

Many genetic factors involved in the development of preeclampsia have been reported.<sup>36,37</sup> Focusing on angiogenic imbalance, specific VEGF receptor genotype (*VEGFR-460T* SNP and *VEGFR-405C* SNP) in the placenta was reported to have an increased risk to develop a HELLP syndrome (a variant or complication of preeclampsia with 3 main features such as hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet counts).<sup>38</sup> Preeclampsia is considered as a multiplex genetic disease. Only a few patients develop PPCM among women with a hypertensive disorder during pregnancy. They may have predisposition genes related to both hypertensive and cardiac disorders, like the model mice lacking cardiac PGC-1 $\alpha$ .

It is well established that women who have had a pregnancy complicated by preeclampsia are at increased risk of hypertension, ischemic heart disease, and premature cardiovascular death, compared with women with normotensive pregnancies.<sup>39,40</sup> Remarkably, Behrens et al reported that women with a history of hypertensive disorders during pregnancy, compared with those without such a history, had a small but statistically significant increased risk of cardiomyopathy more than 5 months after delivery, in a Danish nationwide cohort.<sup>41</sup> In the study, compared with women with normotensive pregnancies (7.7/100,000 person-years), women with a history of hypertensive disorders during pregnancy had significantly increased rates of cardiomyopathy (cardiomyopathy events among women with severe preeclampsia; 15.6/100,000 person-years, among women with mild preeclampsia; 14.6/100,000 person-years, among women with gestational hypertension; 17.3/100,000 person-years). Only half of them were complicated with hypertension when they were diagnosed with cardiomyopathy. These increases persisted more than 5 years after the latest pregnancy. Furthermore, in that cohort 11% of all cardiomyopathy events occurred in women with a history of hypertensive disorders during pregnancy. Although whether there is a causal mechanism behind this association needs further investigation, endothelial dysfunction has been reported to have an association with heart failure and cardiomyopathy.<sup>42,43</sup>

Pregnancy is a stress test for life – we have to understand that pregnancy can temporarily unmask subclinical disease, which may return in later life when the effects of ageing diminish the limited reserves of a vulnerable organ.<sup>44</sup> Even though PPCM patients recover their cardiac contraction, long-term follow-up may be necessary.

### Future Perspectives

Nowadays, the technique of genetic testing is advancing amazingly. Next-generation sequencing is beginning to be intro-

duced into clinical practice. Although analysis of genome sequencing remains challenging because of the complexity of the human genome, understanding genetic variation may help us to predict prognosis and to decide treatment plans for PPCM patients. Further, it will enable us to detect vulnerability for PPCM pre-pregnancy and give us a new therapeutic strategy, such as gene therapy.<sup>45</sup>

The heterogeneity of PPCM makes it more difficult to investigate pathophysiology in human patients. Categorizing into subsets by genetic assessment, such as DCM and hypertensive disorders, may allow us to research them individually and to find specific mechanisms.

### Conclusions

Several cohort studies of PPCM revealed that the prevalence of risk factors among PPCM patients was quite similar in the USA, some European countries and Japan, which indicates that we share the same concept of the disease. Clinically, approximately 40% of PPCM patients are complicated with hypertensive disorders during pregnancy, and approximately 10% of them have a family history of PPCM and/or DCM. The recent genetic research has given us many new aspects concerning PPCM; 15% of PPCM patients had truncating variants of DCM-related genes, and they showed a lower recovery rate. Basic research revealed that angiogenic imbalance was a common element in hypertensive disorders and PPCM. Furthermore, hypertensive disorders during pregnancy are now proven to be a risk factor of not only PPCM, but also cardiomyopathy in the future.

### Disclosures

None.

### References

- Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; **44**: 964–968.
- Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; **12**: 767–778.
- Modi KA, Illum S, Jariatal K, Caldito G, Reddy PC. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 171.e1–e5, doi:10.1016/j.ajog.2009.04.037.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; **283**: 1183–1188.
- Gleicher N, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy, an autoimmune manifestation of allograft rejection? *Autoimmun Rev* 2009; **8**: 384–387.
- Bullmann BD, Klingel K, Nabauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 363–365.
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; **128**: 589–600.
- Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012; **485**: 333–338.
- Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, Yoshida CK, Walton D, Go AS. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: Incidence, predictors, and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011; **118**: 583–591.
- Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: An ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **176**: 182–188.
- Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JW, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum car-