

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

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(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、わが国初の診療ガイドラインを作成すると同時に、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、ガイドラインに反映させる。

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】

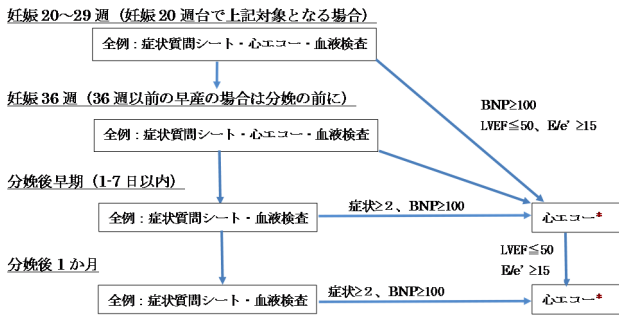
対象患者：以下の周産期心筋症危険因子を有す

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

研究プロトコール：



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。

(2) 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) 関連学会のガイドライン承認

循環器、産科関連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
例取得したうえでやっている。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 30 年 3 月 20 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、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、大阪
医科大学附属病院〕、データ登録済症例数 443 例
(資料 1)。平成 31 年 9 月までに 1000 例の登録
を目標としている。登録症例数は目標をやや下回
る予想だが、研究は順調に進行しており、当初の
予定通りに登録終了、解析を行う。解析後、成果
を(2)の診療ガイドラインに反映させる。

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 29 年 7 月に
第 5 回周産期心筋症ミーティング(資料 2)、平成
30 年 3 月第 6 回周産期心筋症ミーティング(資料
3)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)。

平成 29 年度に、ガイドライン執筆と読み合わ
せ、修正が終了し、関連学会の承認を得るために、

学会提出している。

(3) 関連学会のガイドライン承認

平成29年度に作成した診療ガイドラインは、日本心不全学会と日本産科婦人科学会の承認を得、公開できるよう、手続きを進めている。

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務の課題であった。本研究により、わが国初の当該疾患診療ガイドラインが作成できたことは、大きな成果である。

妊婦の高年化が進んでいるが、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。また、隣国韓国の疫学調査では、周産期心筋症の発症率は約1700分娩に1人と、欧米からの報告とほぼ同じ結果であった。より安全な母児環境の整備に、本研究が果たす役割は非常に大きいと考える。

E. 結論

平成29年度、周産期心筋症診療ガイドラインを作成し、現在、関連学会承認の手続き中である。学会評価、修正後、公開し、広く学会などで普及させていくことを今後の目標とする。また、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、成果をガイドラインに反映させることで、母体安全に寄与していきたい。本研究は計画通りに進行、完遂した。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 神谷千津子「3.妊産婦の心血管疾患」母体救命アドバンスガイドブック J-MELS 公認講習会アドバンスコーステキスト へるす出版 273-280,2017
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 神谷千津子「周産期心筋症」成人病と生活習慣病 47(10);1316-1321,2017
- 6) 神谷千津子「妊娠出産と心臓病～周産期(産褥性)心筋症を中心に考える～」進歩する心臓研究 - Tokyo Heart Journal - 68号;24-30,2017
- 7) 神谷千津子、吉松淳「周産期心筋症」産婦人科の実際 67(1); 1-5,2018
- 8) 神谷千津子「周産期心筋症」心エコー 19(2);182-188,2018

2. 学会発表

- 1) 神谷千津子「周産期(産褥性)心筋症の次回妊娠予後の検討」第69回日本産科婦人科学

会学術講演会 4.15/17 広島

- 2) 神谷千津子「周産期心筋症と拡張型心筋症」日本心エコー学会第 28 回学術集会 シンポジウム~妊娠をめぐる問題点：心血管エコー法を診療に生かす~座長 4.22/17 愛知
- 3) 神谷千津子「Peripartum Cardiomyopathy」第 65 回日本心臓病学会学術集会 日本心臓病学会・日本小児循環器学会ジョイントシンポジウム 9.29./17 大阪
- 4) 神谷千津子「周産期心筋症の病態・治療」シンポジウム座長 第 21 回日本心不全学会学術集会 10.13./17 秋田
- 5) Chizuko Kamiya「Subsequent Pregnancies in Japanese Women with a Prior History of Peripartum Cardiomyopathy」The 5th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy 2.24/18 Italy Boligna
- 6) 神谷千津子「Subsequent Pregnancies in Women with a Prior History of Peripartum Cardiomyopathy」第 82 回日本循環器学会学術集会・総会 3.25./18 大阪

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)、阿古潤哉(北里大学病院・循環器内科)、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)、磯貝俊明(東京都立多摩総合医療センター・循環器内科)、井上典子(国立循環器病研究センター周産期・婦人科)、井上優子(国立循環器病研究センター・心臓血管内科)、岩永直子(国立循環器病研究セン

ター周産期・婦人科)、植田初江(国立循環器病研究センター病理部)、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(羽生総合病院・内科)、太田好穂(静岡県立こども病院・産科)、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)、大郷恵子(国立循環器病研究センター病理部)、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)、小坂橋俊美(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)、草野研吾(国立循環器病研究センター・心臓血管内科)、小山雅之(札幌医科大学・循環器・腎臓・代謝分泌内科)、椎名由美(聖路加国際病院・循環器内科)、塩出宣雄(広島市立広島市民病院・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)、樗木晶子(九州大学医学部・保健学部門)、徳留健(国立循環器病研究センター研究所・生化学部)、中尾真大(榊原記念病院・産婦人科)、長山友美(福岡市民病院・循環器内科)、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)、福本義弘(久留米大学・心臓・血管内科)、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)、森川渚(久留米大学・心臓・血管内科)、弓田悠介(防衛医科大学校・内科学一講座循環器内科)、吉松淳(国立循環器病研究センター周産期・婦人科)、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) PREACHER 症例登録数進捗状況

PREACHER II 症例登録数進捗状況

2018.3.20

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	22	(18/4)
2	三重大学医学部附属病院	30	(20/10)
3	トヨタ記念病院	146	(31/115)
4	浜松医科大学医学部附属病院	26	(25/1)
5	自治医科大学附属病院	6	(6/0)
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	(6/0)
9	筑波大学附属病院	56	(0/50)
10	九州大学病院	19	(8/11)
11	北里大学病院	58	(33/25)
12	国立成育医療研究センター	3	(3/0)
13	帯広厚生病院	12	(12/0)
14	聖路加国際病院	0	(0/0)
15	徳島大学病院	0	(0/0)
16	榊原記念病院	0	(0/0)
17	広島市立広島市民病院	0	(0/0)
18	大阪医科大学附属病院	2	(0/2)
合計		443	(217/226)

443例中、LVEF<45% X例、心不全発症 Y例

2019年9月 新規登録終了、2020年3月 データ登録終了

(資料2) 第5回周産期心筋症プログラム

第5回周産期心筋症ミーティング

プログラム

7月17日(月) 14:30-16:20 (開場 14:15)
TKP ガーデンシティ PREMIUM 横浜ランドマークタワー
カンファレンスルームJ

- 14:30-14:35 Opening remarks : 本日のプログラム紹介
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 神谷千津子
- 14:35-14:55 「Cardiac MRI による妊娠時の循環評価および周産期心筋症への応用の可能性」
三重大学医学部産科婦人科学教室 二井理文先生
- 14:55-15:15 「周産期心筋症における PERK signaling の役割」
東京大学循環器内科 肺高血圧先進医療研究学講座 清水 峻志先生・瀧本英樹先生
- 15:15-15:35 「妊婦の心形態・機能の変化と周産期心筋症スクリーニングの新しい可能性」
北海道大学大学院 産科生殖医学 馬詰武先生
- 15:35-15:55 「DPC データベースを用いた周産期心筋症研究」
東京都立多摩総合医療センター 循環器内科
東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学分野 磯貝俊明先生
- 15:55-16:15 「日本における抗プロラクチン療法の有効性について」
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 神谷千津子
- 16:15-16:20 Closing remarks 三重大学 産科婦人科学教室 池田 智明先生

以上

各演題は発表(15分)+質疑応答(5分)

プログラム終了後、PREACHER2 データシート入力方法の説明を行います。(参加自由)

会場 TKP ガーデンシティ PREMIUM 横浜ランドマークタワー カンファレンスルーム J

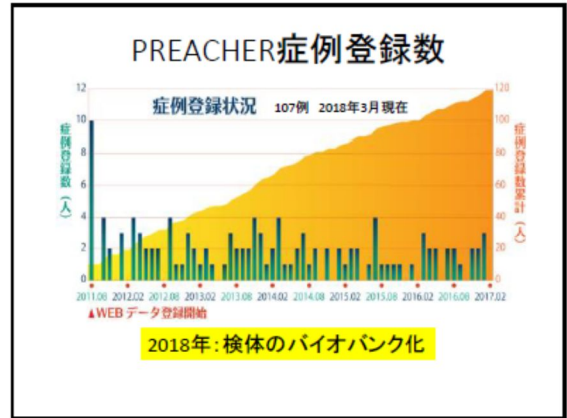
(住所: 横浜市西区みなとみらい2-2-1 電話: 052-990-2651)

アクセス: みなとみらい線 みなとみらい駅 ランドマークタワー・クイーンズスクエア方面改札口より、徒歩約5分。JR・市営地下鉄桜木町駅から動く歩道で徒歩5分。

(資料3) 第6回周産期心筋症ミーティング資料

2018.3.24 第6回周産期心筋症meeting

PREACHER PREACHER II 経過報告

抗プロラクチン療法

Evaluation of Bromocriptine in the Treatment of Acute Severe Peripartum Cardiomyopathy
A Proof-of-Concept Pilot Study

Kuno Siwa, MD, PhD, Lori Blawie, MD, Kenji Tsurawa, MD, Eliza Libhaber, PhD, Jan-Peter Smolenski, MD, Mikhailina Anthony-Rucker, MD, Julia McHenry, MD, FRAC, Hideo Tamai, MD, Saito Takah, MD, Ingrid Sorensen, PhD, Denise Hinkel-Kramer, PhD
Circulation 2010; 121: 1465-1473

- 新規発症の周産期心筋症に対してプロモクリプチンの効果を検討
- Prospective, single-center, randomized, open-label
- Control群 (n=10) vs プロモクリプチン投与群 (n=10)

✓ Control群で4人死亡に対して、プロモクリプチン群は1人死亡

ドイツ・南アフリカにおけるRCT

ESC European Society of Cardiology | FASTTRACK CLINICAL RESEARCH | Perinatal Cardiology

Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicenter randomized study

Table 4 Effect of treatment on outcome in peripartum cardiomyopathy patients with left ventricular ejection fraction <30% in the bromocriptine study (treated either with 1W or 8W bromocriptine) compared with the IPAC study without bromocriptine treatment*

Follow-up characteristics	1W bromocriptine baseline LVEF <30% (n = 18)	8W bromocriptine baseline LVEF <30% (n = 19)	1W and 8W bromocriptine baseline LVEF <30% (n = 37)	IPAC study placebo baseline LVEF <30% (n = 27)
LVEF <35%	0% (0/18)	5% (1/19)	3% (1/37)	37%
LVEF 35-49%	22% (4/18)	37% (7/19)	35% (13/37)	26%
Full recovery, LVEF ≥50	67% (12/18)	58% (11/19)	62% (23/37)	37%
LVAD and HTX	0% (0/18)	0% (0/19)	0% (0/37)	19% (5/27)
Death	0% (0/18)	0% (0/19)	0% (0/37)	13% (4/27)

LVEF was assessed by echocardiography in the core labs of both studies. Follow-up in the IPAC study was 12 months, follow-up in our study was at 4-36 months. LVEF, left ventricular ejection fraction; LVAD, left ventricular assist device; HTX, heart transplantation.

プラセボ群なし
正常心機能回復率6割=有意に予後改善といえない

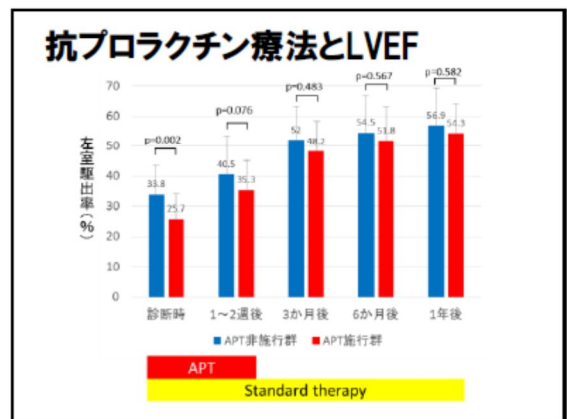
抗プロラクチン療法 (観察試験)

PREACHER 1年フォロー終了 79人

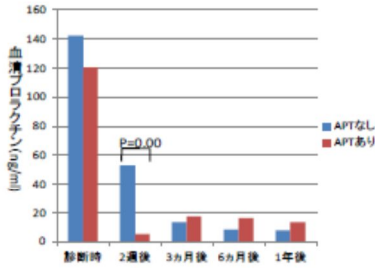
- 抗プロラクチン療法 なし (no-APT群) 34人
- 抗プロラクチン療法 あり 45人
 - 急性期に8週以上* (APT群) 41人
 - 短期間や慢性期に施行 4人

* Siwa K. et al. Circulation 2010

副作用: 消化器症状 3人、血圧低下 1人、(脱毛 1人)



抗プロラクチン療法とプロラクチン



抗プロラクチン療法により2週後のプロラクチン分泌は抑制されているが、その後は治療の有無でプロラクチン量に差がない
⇒抗プロラクチン療法非施行群の多くが、母乳をやめている!!

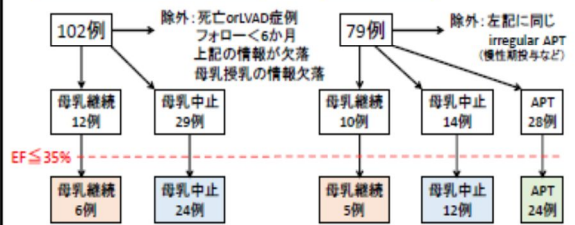
Propensity score matching

同じ傾向スコア同士をペアとして対応させて解析

年齢、危険因子(妊娠高血圧症候群、多胎、塩酸リトドリン使用、DCM家族歴)、診断時LVDd/Ds、診断時LVEF、内服薬

2011年アンケート調査

PREACHER



PREACHER II : 早期診断法確立研究

トヨタ記念病院-研究

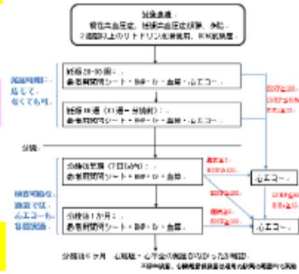
単施設: BNP ≥ 100 , E/e' ≥ 15

PREACHER II

多施設: 発症頻度と Cut-off値の設定

ガイドライン

産科の先生に早く心不全・心機能低下を見つけてもらう



PREACHER II 症例登録数進捗状況

2018.3.20

施設番号	施設名	症例数	心不全発症例数 (割合)
1	国立循環器病研究センター	22	(18/4)
2	三重大学医学部附属病院	30	(20/10)
3	トヨタ記念病院	146	(91/115)
4	浜松医科大学医学部附属病院	26	(25/1)
5	京浜東北大学附属病院	6	(6/0)
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	東京部立豊島病院	6	(6/0)
9	浜松大学附属病院	58	(0/50)
10	九州大学病院	19	(6/11)
11	北里大学病院	58	(33/25)
12	国立循環器病研究センター	3	(3/0)
13	聖広生院病院	12	(12/0)
14	聖路加国際病院	0	(0/0)
15	慶応大学病院	0	(0/0)
16	横浜国立病院	0	(0/0)
17	広島市立広島市民病院	0	(0/0)
18	大阪医科大学附属病院	2	(0/2)
	北海道大学		
	合計	(443)	(217/226)

443例中、LVEF<45% 4例、心不全発症 1例

2019年9月 新規登録終了、2020年3月 データ登録終了

次回妊娠 NCVC 10人11妊娠

患者背景(次回妊娠時)

	回復群 (n=8)	低下残存群 (n=2)
年齢 (歳)	34.0 ± 2.7	33.7 ± 0.6
産前陣(右)診断から次回妊娠まで (年)	4.2 ± 2.4	3.7 ± 1.6
併存症	慢性高血圧 1	
妊娠前内服治療あり(A)	3	1
次回妊娠時LVEF (%)	58 ± 6	45 ± 4
次回妊娠時LVDd (mm)	46 ± 4	51 ± 7
次回妊娠時LVDs (mm)	32 ± 3	38 ± 5

産科・新生児アウトカム

	回復群 (n=8)	低下残存群 (n=2)
分娩週数 (週)	38.0 ± 1.3	35.9 ± 1.0
単胎 (A)	1	3
帝王切開 (A)	4	1
(産科)心疾患発症	(4/0)	(1/0)
産前総合併症 (A)	産後重症上室1	無症候胎1
出生時体重 (kg)	2803 ± 648	2279 ± 109
Small for date (A)	0	0

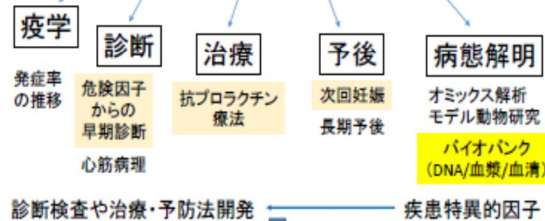
低下残存群は全例17週未満で分娩管理

	No Relapse	Relapse	Persistent dysfunction	Death
LVEF $\geq 50\%$				
The study	67.5%	12.5%	0	0
Review 1	74.4%	23.3%	14%	2.3%
Report 2	N/A	N/A	41.2%	0
LVEF < 50%				
The study	33.3%	66.7%	33.3%	0
Review 1	37.5%	54.2%	31%	8.3%
Report 2	N/A	N/A	68.9%	25%

Review 1. Elzayem U, et al. JACC. 2014; 64: 1629-36. Report 2. Hilliker-Kloneer D, et al. Eur J of HF. 2017; 19: 1723-28.

周産期心筋症

母体死亡原因の一つ
妊婦の高齢化を背景に増加予測



診療ガイドライン

H30年度 第一版発行予定

周産期心筋症 診療ガイドライン



2. 診断基準

- 妊娠中から分娩後5か月以内に新たに心不全を発症
(or 妊娠および分娩に関連した時期に)
- ほかに心不全の原因となる疾患がない
(or 心不全の確定できる病因)
- 発症まで心筋疾患の既往がない
- 左室収縮能の低下 (左室駆出率 [left ventricular ejection fraction: LVEF] $\leq 45\%$)
(or 心エコーによる左室収縮能の低下)

3. 疫学

- 周産期心筋症 (PPCM) の発症率は国・地域や人種によって大きく異なり、約100分娩から約2万分娩に1例と報告されている。
- 人種別には黒人(or アフリカ系人種)が最も発症率が高い。
- 発症率の違いは疫学的な要因だけではなく、研究ごとの調査方法の違いにも影響されている可能性がある。
- 集計上、先進国でのPPCMの患者数は増加傾向である。
- 日本での発症率は世界で最も低いと報告されているが、その発症率は質問紙調査に基づいており、さらなる調査が必要である。
- 大規模な前向きコホートによる調査は容易でないため、母集団代表性を有する行政データなどを活用して経時的にPPCMの発症率を調査していく必要がある。

4.1. 危険因子:妊娠高血圧症候群

- 妊娠高血圧症候群はPPCMのリスクファクター(or 最大危険因子、リスク因子)である。
- 妊娠高血圧症候群では、浮腫や肺水腫など周産期心筋症と類似した臨床症状を認めることがあるが、両者は必ずしも同じ病態とは限らない。
- 周産期心筋症とpreeclampsia両方の成因に関与すると考えられている血管液性因子に、sFlt-1がある。(or 血管液性因子が関与すると考えられる)
- 妊娠高血圧症候群の定義・臨床分類が変更になった。(or 削除?)

4.2. 危険因子:多胎

- 多胎妊娠は、PPCMのリスク因子である。
- 人種、年齢、経産など、多胎とPPCMの(両者の)リスク因子に共通点がある(or は共通している)。
- 多胎によってもたらされる周産期心筋症のリスク因子として、循環血漿量の(さらなる)増加、妊娠高血圧症候群、切迫早産、帝王切開分娩などがある。

4.3. 危険因子:切迫早産治療

- β アゴニストの投与はPPCMのリスク因子である。
- β アゴニスト投与中は、副作用の出現に注意する。
- β アゴニスト長期投与中は、随時、血清BNP値を測定することが望ましい。
- 多胎や高齢、高血圧症例への β アゴニスト投与は、特に注意する。

4.4. 危険因子：高齢妊娠

- 高齢妊娠は、日本、欧米ではPPCMのリスク因子である。
- 高齢妊娠のPPCMリスクは人種によって異なる。アフリカ系人種やインドにおける検討では、PPCMのリスクとならない、もしくは弱いリスク因子とされる。(削除?)
- 出産年齢の高齢化に伴い、PPCMの発症率増加の可能性が指摘されている。

5.1. 病因：血管障害

- PPCMの危険因子である高血圧合併妊娠において、血管内皮機能が低下している
- 妊娠高血圧症候群患者では、NO依存性の血管拡張反応の低下やアンジオテンシンIIに対する感受性の増加を背景に、正常妊婦で起こる妊娠血行動態への血管適応が、起こらないと考えられる
- PPCMと血管障害の関連についての研究が進んでいる

5.2. 病因：遺伝性心筋症

- 周産期心筋症の一例に、遺伝的な背景が考えられる
- いくつかの遺伝子異常(or 変異)が同定されているが、浸透率が低いことから、遺伝子異常があっても必ずしも発症するとは限らない
- 拡張型心筋症に関連する遺伝子異常が周産期心筋症でも認められており、家族歴の検索と同時に、発症者がいた場合には家系の検索も検討する(or 妊娠初期の家族歴の聴取は重要である)
- 遺伝情報の検索・取扱いは種々のガイドラインに則り慎重に行うべきである

5.3. 病因：その他 (心筋炎や自己免疫疾患など)

- PPCMの病因はまだ解明されておらず、心筋炎、妊娠に対する異常な免疫反応、妊娠による心負荷の増大、血管ホルモン説、栄養不全、炎症とアポトーシスなどの様々な原因が提案されている

7.1. 生理画像検査：UCG

- 心エコーは、PPCMの診断基準の一つである左室収縮能低下を最も簡便に確認できる検査である。
- 妊娠中から産褥期に心不全兆候を呈するすべての症例に対して、速やかに心エコーを行うべきである。
- 心エコー指標は、PPCMの予後予測に有用である。
- PPCMでは心内血栓の合併も多く、心エコーにより検索する。

7.2. 生理画像検査：ECG

- 12誘導心電図はPPCMを疑う場合にスクリーニングとして行うべき検査である。
- PPCMに特異的な心電図変化はないが、心不全に合併して不整脈がみられることが多い。
- 左室収縮能の低下した症例は致死性不整脈のリスクが高く、心電図モニターを装着し注意深く観察する必要がある。

7.3. 生理画像検査：MRI

- 心臓MR (cardiac magnetic resonance: CMR) は、超音波検査と同様に放射線被曝を伴わないため、妊婦の心臓検査に適している。
- 特に、PPCM患者では、心エコーによる画質不良例、右室不全例、治療による心機能改善効果や心筋重量の変化を正確に把握したい場合などに、CMRの有用性が期待される。
- 妊婦に対する非造影MRI検査は、妊娠初期を含めて安全と考えられているが、造影剤を必要とする場合、安定性が高く腎性全身性線維症 (Nephrogenic Systemic Fibrosis: NSF) 低リスクのマクロ型MR造影剤を投与してよい(削除?)。

7.3. 生理画像検査：MRI

- 授乳中にNSF高リスクの造影剤によるMRI検査が行われた場合24時間授乳を中止する。
NSF低リスクのマクロ型MR造影剤を投与した場合に授乳の中止は必須ではない。
- 妊婦におけるCMRのevidenceは十分ではないが、今後、PPCM診断において、遅延造影MRI、T2強調MRI、冠動脈MRA、T1マッピングなどの有用性が期待される。

8. 病理組織学的診断

- PPCMの病理所見は肉眼・光顕所見共に拡張型心筋症に類似し、特異的なものはない。
- PPCMが疑われる際に、心筋生検をする主な目的は、心筋炎や二次性心筋症など、心不全をきたす基礎疾患がないか調べることにある。
- 適応について

11.ゲノム解析

- PPCMの確定診断目的に行う遺伝学的検査は未だ確立していない。
- 遺伝学的検査によるPPCMの発症リスク予測は、発症早期からの治療介入を可能にし、慢性期の心機能回復および予後の改善につながる可能性がある。
- PPCMは家族性拡張型心筋症と共通の遺伝的背景を有する。
 - サルコメア構造蛋白をコードする遺伝子変異がPPCM患者で散見される
- 周産期心筋症患者の約4割は高血圧合併妊娠である。
 - 妊娠高血圧症候群は子宮や胎盤、母体心における妊娠中の血管新生不全が関与
 - 周産期心筋症における妊娠高血圧症候群関連遺伝子の関与は不明(削除?)

12.1.治療:心不全治療

- PPCMにおける心不全治療は、急性左心不全に対する治療に準ずる。
- 急性左心不全は生命に危機を与える病態で、初診医は本疾患を念頭に置くとともに迅速な検査施行とそれによる早期診断、早期の治療開始が望まれる。

12.2.治療:疾患特異的治療

- プロラクチン病因説をもとに、抗プロラクチン療法が近年試みられているが、プラセボ群をおいた randomized clinical trialが実施されておらず、有効性は未だ明らかでない。
- 抗プロラクチン療法に使用されるプロモクリプチンは、血管攣縮などの副作用が知られている。
- 抗プロラクチン療法以外に、Levosimendanや Pentoxifyllineによる治療の試みも報告されているが、大きな予後改善効果を認めていない。

13.1. 予後：心機能予後

- 予後は、人種や疾患背景により異なる。
- 日本を含む欧米での死亡率は～5%である。
- 約50-70%の症例では1年以内に臨床的心機能は正常化し、全体として特発性(拡張型)心筋症と比較して周産期心筋症の(長期)生存率は良好である。

13.2. 予後：次回妊娠予後

- 次回妊娠予後に関して、現時点で統一した見解はない。
- 次回妊娠は左室機能低下と有意な関連が示唆されている。(削除?)
- 左室機能低下が残存している場合、次回妊娠時の心不全、母体死亡、早産のリスクは非常に高く、妊娠は避けるべきである。
- 左室機能が正常化していても、次回妊娠は安全とはいえない。
- PPCM既往女性全例に、次回妊娠に関する十分なカウンセリング(妊娠希望の有無に応じて妊娠時のリスクや避妊方法に関するアドバイス)を行うことが望ましい。
- PPCM既往女性に対する安全な避妊方法に関して、現時点で統一した見解はない。(削除?)