

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、早期診断検査確立研究の継続と診断ガイドライン作成研究
分担研究報告書

周産期心筋症の診療ガイドライン作成研究

分担研究者 池田 智明 三重大学医学部産科婦人科

研究要旨 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。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断ガイドライン作成が急がれる。そこで本研究では、わが国初の周産期心筋症診療ガイドラインを作成した。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。より安全な母児環境の整備に、本研究により作成したガイドラインが果たす役割は大きいと考える。

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が、母体死亡の主な原因疾患の一つである。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、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、いまだ診断基準も画一化されていない周産期心筋症について、産科・循環器科など関連各科の医療従事者が簡便に利用できる、わが国初の診療ガイドライン作成を目的とする。

B. 研究方法

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発足し、診療ガイドラインを作成し、関連学会の承認を得る。

C. 研究結果

平成28年に発足したガイドライン作成委員会を中心に、診療ガイドラインの執筆、修正を行った。

平成29年7月、ガイドライン作成委員会を開催し、執筆分担・内容の確認を行った（資料1）。平成30年2月、ガイドライン原稿の読み合わせを行った（資料2）。修正し、再度3月にガイドライン各項目の

骨子となるキーセンテンスの確認作業とパブリックコメントを得た（資料3）。これらの過程を経て、診療ガイドラインを完成させた。

日本産科婦人科学会と日本心不全学会の学会承認を得るための手続きを行っている。

D. 考察

診断遅延に陥りがちな、希少難治性疾患である周産期心筋症についてのわが国初のガイドライン作成を目指し、ガイドライン作成委員会を発足し、作成した。早期診断法など、新たな知見が得られた場合には、その都度改訂を予定し、また、関連学会と協調したガイドライン作成を目指す。

E. 結論

周産期心筋症診療ガイドラインを作成した。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 池田智明「循環器疾患を有する患者の妊娠・出産」Heart View 別刷 21(4);6-8,2017

2. 学会発表

なし

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

ガイドライン執筆者（執筆項目順）

神谷千津子（国立循環器病研究センター）、鈴木一有（浜松医科大学）、磯貝俊明（東京都立多摩総合医療センター）、三戸麻子（国立成育医療研究センター）、兵藤博信（東京都立墨東病院）、西口富三（静岡県立こども病院）、太田好穂（静岡県立こども病院）、森川渚（久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門）、福本義弘（久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門）、江口和男（羽生総合病院）、小山雅之（札幌医科大学病院）、大門篤史（大阪医科大学）、小口秀紀（トヨタ記念病院）、石津智子（筑波大学）、長山友美（九州大学）、樗木晶子（九州大学）、二井理文（三重大学）、池田智明（三重大学）、植田初江（国立循環器病研究センター）、大郷恵子（国立循環器病研究センター）、小坂橋俊美（北里大学）、阿古潤哉（北里大学）、徳留健（国立循環器病研究センター）、大谷健太郎（国立循環器病研究センター）、弓田悠介（聖路加国際病院）、椎名由美（聖路加国際病院）、臺和興（広島市立広島市民病院）、桂木真司（榊原記念病院）、中尾真大（榊原記念病院）

(資料1) 周産期心筋症ガイドライン目次

周産期心筋症ガイドライン目次・分担一覧			
		分担施設	執筆代表者
1	序文	国立循環器病研究センター	神谷 千津子
2	診断基準	浜松医科大学	鈴木 一有先生
3	疫学	東京都立多摩総合医療センター	磯貝 俊明先生
4	危険因子		
1	妊娠高血圧症候群	国立成育医療研究センター	三戸 麻子先生
2	多胎	東京都立墨東病院	兵藤 博信先生
3	切迫早産治療	静岡県立こども病院	西口 富三先生・太田好穂先生
4	高齢妊娠	久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門	森川 渚先生・福本 義弘先生
5	病因		
1	血管障害	羽生総合病院	江口 和男先生
2	遺伝性心筋症	札幌医科大学病院	小山 雅之先生
3	その他(心筋炎や自己免疫性など)	大阪医科大学	大門 篤史先生
6	ハイリスク妊娠における早期診断法	トヨタ記念病院	小口 秀紀先生
7	生理・画像検査		
1	UCG	筑波大学	石津 智子先生
2	ECG	九州大学	長山 友美先生・樗木晶子先生
3	MRI	三重大学	二井 理文先生・池田智明先生
8	病理組織学的診断	国立循環器病研究センター	植田 初江先生・大郷恵子先生
9	妊産婦における症状・身体所見の診方と検査の進め方	北里大学	小板橋俊美先生
10	鑑別診断	北里大学	小板橋俊美先生・阿古潤哉先生
11	ゲノム解析	国立循環器病研究センター	徳留 健先生・大谷健太郎先生
12	治療		
1	心不全治療	聖路加国際病院	弓田 悠介先生・椎名由美先生
2	疾患特異的治療	国立循環器病研究センター	神谷 千津子
13	予後		
1	心機能予後	広島市立広島市民病院	臺 和興先生
2	次回妊娠予後	榊原記念病院	桂木 真司先生・中尾真大先生

(資料2) ガイドライン委員会開催通知

平成 30 年 1 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）心筋症ガイドライン会議（原稿読み合わせ会）」

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」によるガイドライン会議（原稿読み合わせ会）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何卒よろしくお願い申し上げます。

謹白

記

開催日時：平成 30 年 2 月 3 日（土）13：00～15：00

会場：TKP 名駅東口カンファレンスセンター（愛知県名古屋市中村区名駅 3 - 26 - 8）



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）

(資料3) 周産期心筋症ガイドラインキーセンテンス

周産期心筋症診療ガイドライン

I 序文

II 診断基準 (鈴木先生)

- 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新たに心不全を発症)
- ほかに心不全の確定できる病因 (or 疾患) がない
- 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] 45%)
(or 心エコーによる左室収縮能の低下、と modality を言及すべきか)

疫学 (磯貝先生)

- 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。

危険因子

【1】妊娠高血圧症候群 (三戸先生)

- 妊娠高血圧症候群は周産期心筋症のリスクファクターである。
- 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。
- 妊娠高血圧症候群の定義・臨床分類が変更になった。

【2】多胎（兵藤先生）

- 多胎妊娠は、周産期心筋症のリスク因子である。
- 人種、年齢、経産など多胎と周産期心筋症の両者のリスク因子に共通点がある。
- 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。

【3】切迫早産治療（西口先生）

- アゴニストの投与は PPCM のリスク因子である。
- アゴニスト投与中は、副作用の出現に注意する。
- 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 アゴニスト投与は、特に注意する。

【4】高齢妊娠（森川先生）

- 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。
- 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。

病因

【1】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

【2】遺伝性心筋症（小山先生）

- 周産期心筋症の一因に、遺伝的な背景が考えられる
- いくつかの遺伝子異常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計の検索も検討する
- 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

【3】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

ハイリスク妊娠における早期診断法

生理画像検査

【1】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。

【2】ECG（長山先生）

- 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。

【3】MRI（二井先生）

- 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、周産期心筋症患者では、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を正確に把握したい場合、心筋重量の変化を正確に把握したい場合などに、シネ MRI 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。
- 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とされているが、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、周産期心筋症診断において、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。

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。

妊産婦における症状・身体所見の診方と検査の進め方

鑑別診断

XI ゲノム解析（大谷先生）

- 周産期心筋症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周産期心筋症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。
- 周産期心筋症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周産期心筋症患者で散見される
- 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

XII 治療

【1】心不全治療（弓田先生、椎名先生）

- 周産期心筋症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。

【2】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

Ⅻ 予後

【1】心機能予後（臺先生）

- 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。

【2】次回妊娠予後（中尾先生）

- 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。
- 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。