

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 総括分担研究報告書

研究分担者 神谷 千津子（国立循環器病研究センター周産期・婦人科部・医師）

## 特発性心筋症に関する調査研究：周産期心筋症

研究要旨：周産期心筋症は、心筋疾患既往のない健常女性が、妊娠から産後にかけて心機能低下・心不全を発症する、母体間接死亡原因の上位疾患である。近年、遺伝子レベルで周産期心筋症の一部と特発性心筋症がオーバーラップしていることが分かってきている。息切れや浮腫などの心不全症状が、健常妊産婦も訴える症状と類似している上、心不全症状を訴える妊産婦の受診先が、心不全診療を日常的に行っていない産科医や一般内科医のことも多く、周産期心筋症の診断は難しい。そこで、産科医をはじめとする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指針の作成が急務の課題である。本研究では、周産期心筋症のわが国初の診療ガイドラインを作成し、妊娠高血圧症候群などの疾患危険因子を持つ妊婦を対象に、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。

### A. 研究目的

周産期心筋症は、心筋疾患の既往のない妊産婦が、心機能低下・心不全を発症する特異な心筋症である。最新の遺伝子解析研究では、拡張型心筋症と一部病態がオーバーラップしていることが判明している(Ware et al. NEJM, 2017)。母体間接死亡原因の上位疾患にもかかわらず、産科と循環器科の境界にあり、疾患概念の周知が不十分である。息切れ・浮腫などの心不全症状は、健常妊産婦も訴える症状に似ている上、多くの場合で心不全初診医が、普段心不全診療に携わっていない産科医や一般内科医となり、診断が難しい。一方、診断時心機能は予後と関連しており(Kamiya CA, et al. Circ J, 2011)、早期診断による予後改善が見込まれる。疾患概念の普及を含め、循環器科、産科など関連各科の医療従事者が簡便に利用でき、早期診断に寄与する診断・診療ガイドラインの作成は、喫緊の課題である。

また、周産期心筋症患者の半数以上は、産科的危険因子（高年妊娠、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多胎等の妊産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、本研究目的は、①周産期心筋症の診療ガイドラインの作成、②周産期心筋症の危険因子を持つ妊産婦を対象に、心不全・心機能スクリーニングを行う早期診断法開発研究（全国多施設共同研究：PREACHER 2）を実施することである。

### B. 研究方法

#### (1) 診療ガイドラインの作成

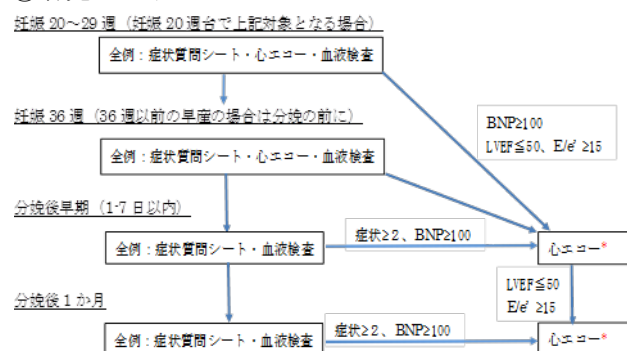
平成 28-29 年厚生労働科学研究（難治性疾患政策研究事業）「周産期（産褥性）心筋症の、早期診断検査確立研究と診断ガイドライン作成研究」班から引き続き、「特発性心筋症に関する調査研究」班により、当該疾患についての国内初の診療ガイドラインを作成、関連学会の承認を得、公表する。

#### (2) ハイリスク妊婦における早期診断検査研究

##### ①対象患者

周産期心筋症危険因子(妊娠高血圧症候群、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[β受容体刺激薬]の使用)を有する妊産婦。

##### ②研究プロトコール：



③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。

#### (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) 診療ガイドラインの作成

日本産科婦人科学会、日本心不全学会の監修を得、厚生労働省科学研究難治性疾患政策研究事業「周産期心筋症ガイドライン作成」班、「特発性心筋症に関する調査研究」班編集「周産期心筋症診療の手引き」として、中外医学社から出版した（2019年4月1日第一版発行、資料1、原本提出）。各関連学会で報告し（日本心エコー学会、日本心筋症研究会、日本心臓病学会、日本心不全学会）、周知を図った。

### (2) ハイリスク妊婦における早期診断検査研究

21施設（国立循環器病研究センター、三重大学医学部附属病院、トヨタ記念病院、浜松医科大学医学部附属病院、[自治医科大学附属病院：研究協力終了]、大阪府立母子保健総合医療センター、静岡県立こども病院、東京都立墨東病院、筑波大学附属病院、九州大学病院、北里大学病院、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、徳島大学病院、榊原記念病院、広島市立広島市民病院、大阪医科大学附属病院、三重中央医療センター、東京都立多摩総合医療センター、北海道大学病院）の協力を得て、周産期心筋症の危険因子を持つ妊婦を対象にした早期診断法開発研究を継続実施した。2019年3月末で510症例、新規症例登録終了の2019年9月末で552症例の登録を得た。

研究計画通りに2020年3月末にデータ登録を終え、現在データクリーニングを行っている。2020年3月の日本循環器学会で、診療の手引きについての解説と、早期診断法開発研究の報告会を開催予定であったが、COVID-19感染のため学会延期となったため、報告会も次年度へ延期とした。

## 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、わが国初の診療の手引きが作成、出版できたことは、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。米国では、これら危険因子を持つ妊婦の増加と共に、周産期心筋症の患者数も増加している。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、また、隣国韓国の疫学調査では、周産期心筋症の発症は約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。今後、わが国でも患者の増加が見込まれる。より安全な母児環境の整備に、本研究が果たす役割は非常に大きいと考える。

## E. 結論

妊産婦死亡の主な原因の一つである周産期心筋症について、研究班と関連学会により、わが国初の診療の手引きを作成し、出版した。

息切れや浮腫などの心不全症状が、健常妊産婦も訴える症状に類似しており、周産期心筋症の診断は困難である。一方、診断時心機能は、慢性期予後に直結しており、早期診断の重要性が示唆される。そこで、周産期心筋症の危険因子を持つ妊婦を対象にした早期診断法確立のための多施設共同研究を行い、2020年3月末の登録終了時点で550例以上の症例を集積することができた。研究は計画通りに進捗した。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 学会発表

### 1. 論文発表

- 1) 神谷千津子 「周産期（産褥）心筋症」伊藤浩、山下武志編 循環器疾患最新の治療 2020-2021 南江堂 229-20,2020
- 2) 神谷千津子 「周産期心筋症」小室一成編「別冊医学のあゆみ 遺伝性心血管疾患のすべて」 27-30,2020
- 3) 神谷千津子 「周産期心筋症の原因と適切な治療は？」 Heart View 23(13);55-58,2019
- 4) 神谷千津子 「周産期心筋症」先端医療シリーズ 50 循環器疾患の最新医療 130-133,2019
- 5) 神谷千津子 「周産期（産褥性）心筋症」週刊日本医事新報 No.4980;43,2019
- 6) 神谷千津子 「周産期心筋症・産褥性心筋症」別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ№5

193-197,2019

- 7) 望月宏樹、瀬口理、神谷千津子 「周産期心筋症で補助循環を用いた症例の検討 急性期での導入の見極めが重要」 LISA 26(9);902-905,2019
- 8) 神谷千津子 「周産期心筋症」実は知らない循環器希少疾患どう診る？どう対応する？安斉俊久編 南江堂 101-106,2019
- 9) 神谷千津子 「周産期心筋症と遺伝子異常」循環器内科 86(1);82-87,2019
- 10) 神谷千津子 「周産期心筋症」日本臨床増刊号 77(2);340-345,2019
- 11) 神谷千津子 「周産期心筋症の分子機序」新しい臨床を開拓するための分子循環器病学 東京大学小室一成編 南山堂 137-141,2019
- 12) 神谷千津子 「心不全と周産期心筋症」村島温子監修 調剤と情報臨時増刊号 25(7);55-63,2019

2. 学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

- 1) 神谷千津子 「周産期心筋症の臨床」第67回日本心臓病学会学術集会 2019/9/13,名古屋
- 2) 神谷千津子 「周産期心筋症アップデート」第5回日本心筋症研究会 2019/7/13,北海道
- 3) 神谷千津子 「周産期心筋症と心エコー図」日本心エコー図学会第30回学術集会 2019/5/12,長野

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

資料 1

## 周産期心筋症診療の手引き



厚労科研「周産期心筋症ガイドライン作成」班  
「特発性心筋症の調査研究」班  
公益社団法人 日本産科婦人科学会  
一般社団法人 日本心不全学会  
中外医学社 2019年

- I. 序文
  - II. 診断基準
  - III. 疫学
  - IV. リスク因子
  - V. 病因
  - VI. 生理・画像検査
  - VII. 病理組織学的診断
  - VIII. 妊産婦における症状・身体所見の診方と検査の進め方
  - IX. 鑑別診断
  - X. 遺伝学的検査
  - XI. 治療
  - XII. 予後
- 付記1 ハイリスク妊娠における早期診断法  
付記2 周産期心筋症 症例集