

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

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神谷 千津子

平成 29 (2017) 年 3 月

目 次

・ 総括研究報告書

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

神谷 千津子・・・ 1

（資料1）研究プロトコール説明

（資料2）PREACHER2 症例登録進捗状況

（資料3）周産期心筋症全国症例登録（PREACHER）途中経過報告

（資料4）研究打ち合わせ及びガイドライン作成委員会開催通知

（資料5）患者向けリーフレット

（資料6）第3回周産期心筋症ミーティングプログラム

（資料7）第4回周産期心筋症ミーティングプログラム

（資料8）参考文献（Circulation Journal 掲載）

・ 分担研究報告書

1. 周産期心筋症の診療ガイドライン作成・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23

池田 智明

（資料1）周産期心筋症診療ガイドライン作成委員会資料

（資料2）周産期心筋症ガイドライン目次・分担一覧

2. 周産期心筋症レジストリ研究と成果報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27

吉松 淳

（資料1）前向き症例登録研究 News Letter No.5

3. 授乳期に心肥大変化を惹起する原因遺伝子の探索・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

大谷 健太郎

・ 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38

・ 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 43

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関連するため、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。

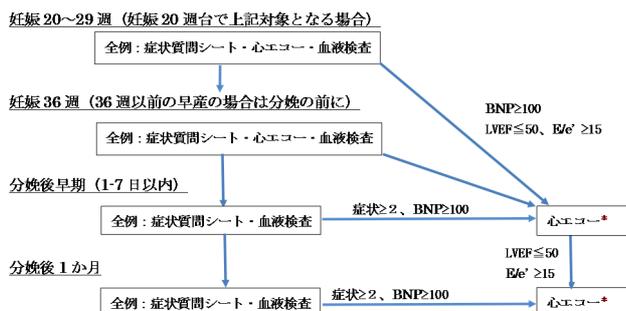
【研究方法】

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, Mazzarotto 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)

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～

データ収集方法

- ① データシートにデータ記入(被験者、医師)
- ② 専用エクセルファイルに入力
- ③ 専用サーバーに随時アップロード
- ④ 事務局データマネジメント(欠損値、外れ値などの確認)
- ⑤ 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/>

①ユーザーID と
パスワード入力

②ログインのタブをクリック

テスト用
ID: test
PW: RqymwdrQ

ログインすると・・・

研究計画書、説明・同意書

データシートのダウンロード

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	調査開始 随時記入シートアップ	
1: 対象100名	特定 調査開始シートアップ 随時記入シートアップ	
2: 対象10名	特定 調査開始シートアップ 随時記入シートアップ	
3: 対象1名	随時記入シートアップ	
4: 分娩情報集	特定 調査開始シートアップ 随時記入シートアップ	
5: 分娩後1ヶ月	特定 調査開始シートアップ 随時記入シートアップ	
6: 分娩後3ヶ月	随時 随時記入シートアップ	

※データは本資料に記入後、エクセルファイルにご入力の上、ファイルをWebにアップロードしてください。URL: <http://www.ishikawa-u.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

ユーザー専用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	調査開始シートアップ
1: 対象100名	特定 調査開始シートアップ
2: 対象10名	特定 調査開始シートアップ
3: 対象1名	随時 随時記入シートアップ
4: 分娩情報集	特定 調査開始シートアップ
5: 分娩後1ヶ月	特定 調査開始シートアップ
6: 分娩後3ヶ月	随時 随時記入シートアップ

(例)分娩時のタブ クリック時

タブ

分娩情報集

分娩後1ヶ月

分娩後3ヶ月

分娩後6ヶ月

分娩後9ヶ月

分娩後12ヶ月

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	...
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 Cardiomyopathy
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

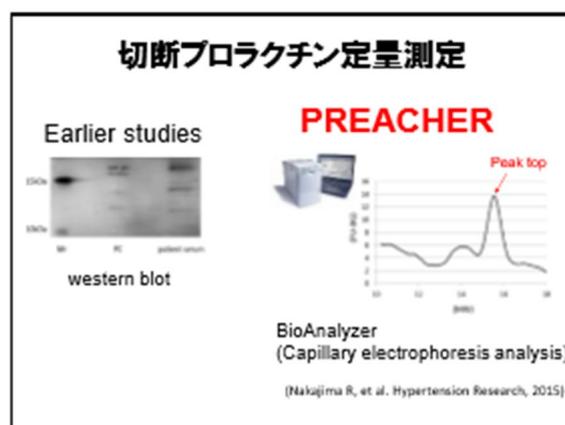
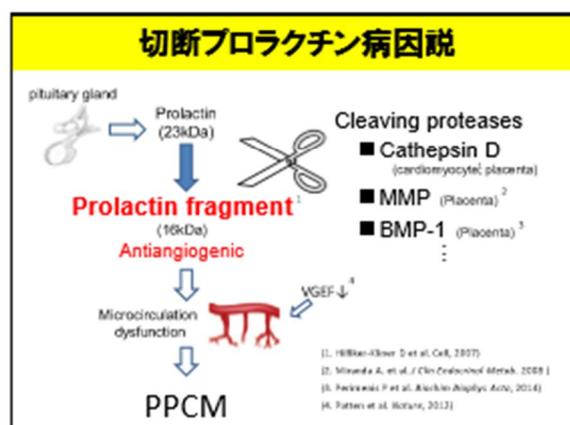
	PREACHER 2015年7月 n=75	日本 ¹⁾ 2009年 n=102	アメリカ ²⁾ 2005年 n=100	ドイツ ³⁾ 2012年 n=115	南アフリカ ⁴⁾ 2005年 n=100
平均年齢(才)	36.1	32.7	30.7	34	31.6
平均妊娠回数(回) ⁵⁾	1.7	1.7	2.6	2	3
初産婦(%)	59	55	37	-	20
アフリカ系人種(%)	0	0	19	-	100
危険因子					
妊娠関連高血圧(%)	40	42	43	45	2
子宮収縮抑制剤(%)	20	14	19	4	9
多胎妊娠(%)	5	15	13	15	6

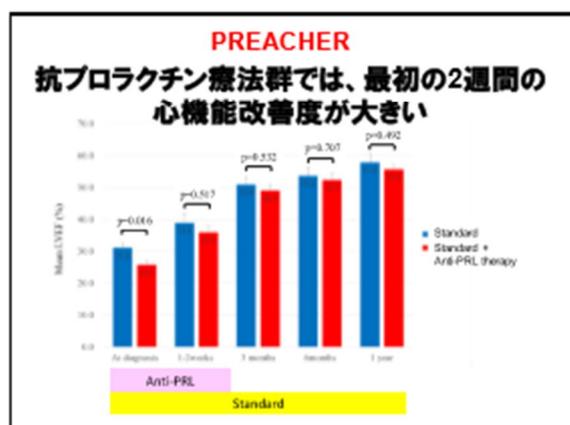
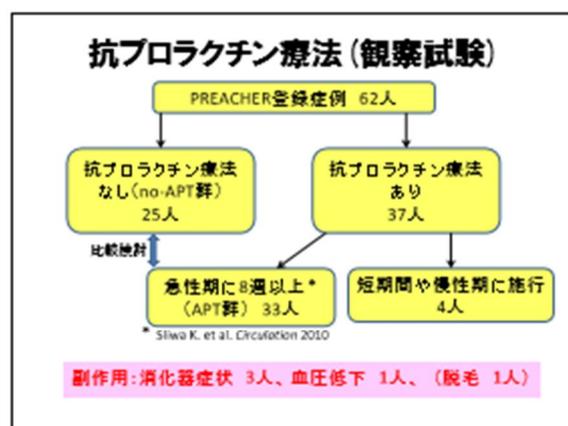
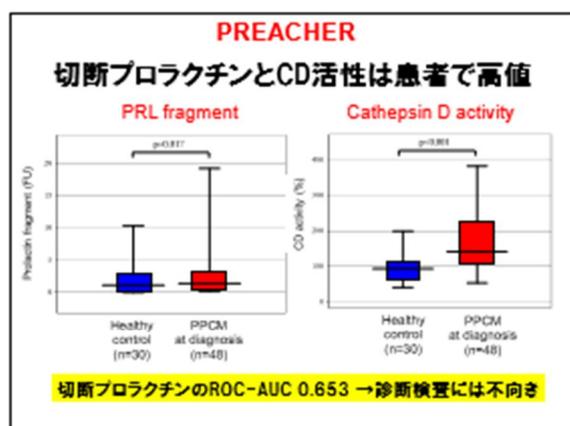
*掲載されている
¹⁾ Ganiyu AC, et al. Circ J 2011. ²⁾ Sliwa K, et al. Lancet. 2004
³⁾ Naghlyi A, et al. Basic Res Cardiol 2013より引用(転載)
⁴⁾ Sliwa K, et al. Lancet. 2004
⁵⁾ Miranda A, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2009
⁶⁾ Packer MJ, et al. Am J Hypertens. 2014
⁷⁾ Patten et al. Stroke. 2012

心エコー所見

	PREACHER (n=75)	Healthy control 1 month postpartum [*] (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%

*Nakajima J, Ganiyu C, et al. The 87th academic meeting of JSH, 2016



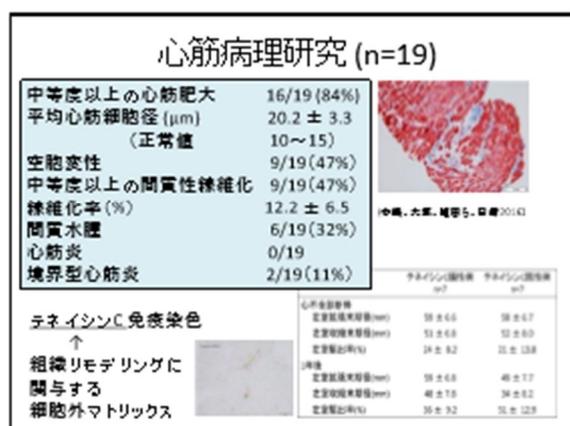


PREACHER

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



遺伝子研究

Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies

日本産科周産期心臓病学会172人
拡張型心臓病関連(48遺伝子)
寛容性 35%

(Marr et al. JGIM 2016)

サイチン遺伝子異常の有無による周産期心臓病の臨床像比較

	サイチン遺伝子異常なし (n=68)	サイチン遺伝子異常あり (n=11)	P値
年齢	30 ± 6	28 ± 6	0.25
経産回数	2.8 ± 1.9	2.9 ± 2.3	0.84
分娩回数	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.5	0.92
心臓病の家族歴	7 (10%)	1 (9%)	1.00
高血圧症	35 (51%)	1 (9%)	0.009
卵巣性腫瘍	15 (22%)	1 (9%)	0.45
LVEF (%)			
研究参加時	35 ± 9	30 ± 12	0.14
1年後	54 ± 8	44 ± 17	0.005

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	福岡記念病院	28 (0/28)	28 (0/28)
4	京都府立大学医学部附属病院	3 (0/3)	3 (0/3)
5	香川県立大学附属病院	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		39 (1/39)	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

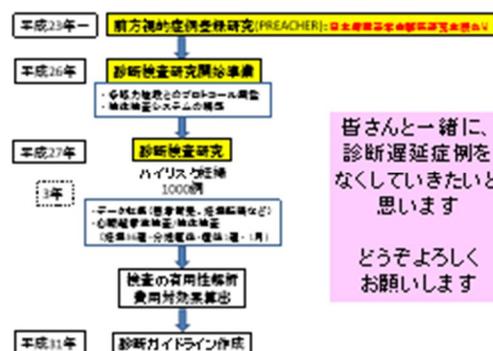
24時間血圧測定(自治医科大学)

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個別付録に含む
(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

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



(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
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

Peripartum 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.^{1,2} PPCM is a rare but leading cause of pregnancy-related morbidity and mortality.³ 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.⁴ 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,⁵ viral myocarditis,⁶ and anti-angiogenic factors such as cleaved prolactin and soluble FLT1 (sFLT1).^{7,8} 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,^{9–11} 1 in 1,000 in South Africa,¹² and 1 in 300 in Haiti.¹³ In contrast, the incidence in Japan and some European countries is less, approximately 1 in 10,000–15,000.¹⁴ 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.¹¹

Several risk factors are associated with PPCM: advanced maternal age, multiparity, multiple gestations, hypertensive disorders during pregnancy, tocolytic agents such as β_2 adrenergic agonists, as well as African descent.^{1,2,4,15} The prevalence of these risk factors among PPCM patients is almost same in many countries (Table),^{14,16–19} 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

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

Table. Comparison of Clinical Picture of Peripartum Cardiomyopathy in Japan, Germany, USA and South Africa				
	Japan ¹⁴ (n=102)	Germany ¹⁶ (n=115)	USA ¹⁷ (n=100)	South Africa ^{18,19} (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.¹⁴ Goland et al reported that diagnosis delay was significantly associated with worse prognoses such as death or heart transplantation.²⁰ 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.¹⁴ 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.²¹ 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.²²

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.¹⁴ The same tendency has been observed in other studies.¹⁶ 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.²³

PPCM and DCM

Several cohort studies revealed that a positive family history of DCM among PPCM patients was approximately 10%.^{16,17} There also have been reports in which some cases of PPCM may actually be part of familial DCM. van Spaendonck-Zwarts et al²⁴ 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.²⁵ 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.²⁶ 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.²⁷ Current research²⁸ 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%).²⁸ 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.²⁹ 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.²⁸

cardiac PGC-1 α , 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%, $P=0.009$).²⁹ 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.^{36,37} 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).³⁸ 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 α .

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.^{39,40} 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.⁴¹ 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.^{42,43}

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.⁴⁴ 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.⁴⁵

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-

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ガイドラインを作成する。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。

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12月(資料1)、平成29年3月にガイドライン作成委員会を開催し、当初予定していた周産期心筋症の「診断ガイドライン策定」から、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。ガイドライン掲載項目と、各項の執筆分担を決定した(資料2)。

今後のガイドライン作成計画：

平成29年9月末 原稿締め切り

平成29年10-11月 原稿読み合わせ

平成29年12月 外部評価

平成30年2月 最終確認

平成30年3月 公開（国立循環器病研究センターホームページ上を予定）

今後、早期診断法が確立されれば、随時ガイドラインを改定する予定とした。

また、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最終目標としているが、現在、両学会共同で「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」の改訂作業を行っており、1年後の発刊を予定している。周産期心筋症の診療ガイドラインも、上記ガイドラインと協調して作成し、上記ガイドライン内に一部組み込む方針で了承を得ている。

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、平成30年3月を目標に診療ガイドラインの初版を公開するよう計画した。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、関連学会と強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の作成を開始し、平成30年3月に公開を予定している。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

田中博明、池田智明「合併症妊娠 循環器疾患（心疾患、高血圧）」症例から学ぶ周産期診療ワークブック 84-89,2016

Kamiya CA, Yoshimatsu J, Ikeda T「P
eripartum Cardiomyopathy From a Ge
netic Perspective」Circ J,25;80(8),1684-
8,2016

Hasegawa J, Ikeda T, Sekizawa A, Ta

naka H, Nakamura M, Katsuragi S, O
sato K, Tanaka K, Murakoshi T, Naka
ta M, Ishiwata I「Maternal Death Expl
oratory Committee in Japan and the J
apan Association of Obstetricians and
Gynecologists.. Recommendations f
or saving mothers' lives in Japan: Rep
ort from the Maternal Death Explorato
ry Committee (2010-2014)」J Obstet Gy
naecol Res,2016

Hasegawa J, Sekizawa A, Tanaka H,
Katsuragi S, Osato K, Murakoshi T, N
akata M, Nakamura M, Yoshimatsu J,
Sadahiro T, Kanayama N, Ishiwata I,
Kinoshita K, Ikeda T「Maternal Deat
h Exploratory Committee in Japan.; Ja
pan Association of Obstetricians and G
ynecologists.Current status of pregnanc
y-related maternal mortality in Japan:
a report from the Maternal Death Ex
ploratory Committee in Japan」BMJ O
pen.;6(3),21,2016

Tanaka H, Katsuragi S, Osato K,
Hasegawa J, Nakata M, Murakoshi T,
Yoshimatsu J, Sekizawa A, Kanayama
N, Ishiwata I, Ikeda T.「The increase in
the rate of maternal deaths related to
cardiovascular disease in Japan from
1991-1992 to 2010-2012」J Cardiol;Feb
15,74-8,2016

2. 学会発表

池田智明「妊産婦死亡事例の検討と予防策に
ついて」第28回きたの産婦人科セミナー
8.27/16 大阪

池田智明「妊産婦死亡原因と母体安全への提
言」日本麻酔科学会第14回東海・北陸支部
学術集会 9.10/16 三重

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

ガイドライン作成委員（執筆項目順）

国立循環器病研究センター 神谷千津子

浜松医科大学 鈴木 一有

国立成育医療研究センター 三戸 麻子

大阪府立母子健康センター 川口 晴菜

静岡こども病院 西口 富三

久留米医科大学 森川 渚

自治医科大学 江口 和男

帯広厚生病院 小山 雅之

大阪医科大学 大門 篤史

トヨタ記念病院 小口 秀紀

筑波大学 石津 智子

九州大学 長山 友美

三重大学 二井 理文

北里大学 小板橋 俊美

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 植田 初江

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 徳留 健

聖路加国際病院 椎名 由美

広島市立広島市民病院 臺 和興

榊原記念病院 桂木 真司

外部評価委員

名古屋大学 室原 豊明

岡山大学 赤木 禎治

都立墨東病院 兵藤 博信

(資料1)

第2回周産期心筋症診療ガイドライン作成委員会

1. ガイドライン作成分担について(別表)

追加項目と分担、ページ数

2. ガイドライン作成の流れ

第一版

2017年9月末 原稿締め切り

2017年10-11月 読み合わせと修正(会議)

2017年12月 外部評価(メール)

2018年2月 最終確認(メール)

2018年3月 公開(国循ホームページでの公開)

第二版

2019年 早期診断法の改定とその他の項目についての up-date

2020年 公開(学会公認)

3. PREACHER2 研究について

現在の登録状況

ロシュ社による NT-proBNP と高感度 Trop-T 測定

残検体による相乗り研究

検体の流れ

各参加施設：血漿採血当日、SRL が検体回収

SRL で NT-proBNP 測定

残検体国循へ返還 相乗り研究

ロシュ社で高感度 Trop-T 測定

(資料2)

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	ページ数
1 疾患概念	国循	神谷	1
2 診断基準	浜医	鈴木先生	2
3 疫学	国循	神谷	2~4
4 危険因子			
妊娠高血圧症候群	成育医療	三戸先生	1~2
多胎	大阪府立母子	川口先生	1~2
切迫早産治療	静岡こども	西口先生	1~2
高齢妊娠	久留米大学	森川先生	1~2
5 病因			
血管障害	自治医	江口先生	2
遺伝性心筋症	帯広厚生病院	小山先生	2
その他(心筋炎や自己免疫性など)	大阪医大	大門先生	2
6 ハイリスク妊娠における早期診断法	トヨタ記念	小口先生	2~4
7 生理・画像検査			
UCG	筑波大学	石津先生	1~2
ECG	九州大学	長山先生	1~2
MRI	三重大	池田・二井先生	1~2
8 鑑別診断	北里大	小坂橋先生	2~4
9 病理組織学的診断	国循	植田・大郷先生	2~4
10 ゲノム解析	国循	徳留・大谷先生	2~4
11 治療			
心不全治療	聖路加	権名先生	2~4
疾患特異的治療	国循	神谷	1~2
12 予後			
心機能予後	広島市民病院	臺先生	2~4
次回妊娠予後	榊原記念	桂木先生	1~2

外部評価委委員		Time Schedule	
名古屋大	室原先生	2017年9月末	原稿締め切り
岡山大	赤木先生	2017年10-11月	読み合わせと修正(会議)
都立墨東病院	兵藤先生	2017年12月	外部評価(メール)
		2018年2月	最終確認(メール)
		2018年3月	公開(国循HP)

周産期心筋症のレジストリ研究と成果報告

吉松 淳

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科

研究要旨

未曾有の少子高齢化が進行するわが国にとって、安心安全な妊娠出産産褥を実現する医療は極めて重要である。周産期医療では、救急体制の不備に加え、難治性周産期疾患も依然として母子の生命予後を脅かしている。とりわけ、周産期心筋症（産褥心筋症）については、その疾患概念すら周知されておらず、特に、通常の診療対象として心筋症患者を診る機会がほとんどない産婦人科医の中でその傾向が顕著である。心不全症状と正常妊産褥婦が訴える症状との鑑別が困難である上、心不全発症時の初診医の多くが、普段心不全診療に不慣れな産科医や一般内科医などであり、その結果、診断遅延を来たしかねない。この現状を踏まえ、本研究班では平成 22 年より、発症ベースでの症例登録研究を開始した。これによりデータ、採血・組織検体などの集約化を行うだけでなく、研究事務局より疾患・治療情報を迅速に主治医へ送付し、患者の予後向上に役立てるシステムを構築し、推進している。2017 年 3 月現在 119 症例の登録を得、途中結果解析を行い、日本産婦人科学会や日本循環器学会などの関連学会で報告を行っている。本研究から得られた病理所見、遺伝子探索結果など、診断ガイドラインに掲載予定である。

A. 研究目的

周産期心筋症は、母児の命にかかわる重要な疾患であるが、わが国においては、その疾患概念すら周知されていないのが現状である。わが国初の全国調査結果より、60%以上の患者において、心不全発症時の初診医が、普段心不全診療に不慣れな産科医であった。これは、患者が妊産褥婦であるという周産期心筋症の特異性を反映している。また、患者の 40%が妊娠高血圧症候群、各 15%が双胎妊娠または切迫早産を合併しており、約 70%の患者が合併症妊娠として、産科医が注意して診療を行う患者であることも判明した。

本研究は、全国多施設前向き症例登録により、後方視的全国調査では、明らかでなかった危険因子の詳細や予後の把握のためのデータ集積、診断検査開発や病因に迫る採血・組織・遺伝子検体の集約化を実施すると共に、疾患・治療情報を国内

に普及させ、新規症例発生時には、迅速情報提供を行うことを目的とする。

また、本研究で得られた成果をまとめ、診断ガイドラインに反映する。

B. 研究方法

前方視的全国調査を施行するにあたり、2010 年 10 月、国立循環器病研究センターの倫理委員会にて研究承諾を得た。後方視的全国調査結果や、世界的症例調査の診断基準を参考とし、本全国調査対象基準は下記のように定義した。

妊娠中または妊娠終了後5ヵ月以内に新たに心不全の症状が出現した症例、もしくは心エコー上左室機能の低下を認めた症例
左室駆出率(EF:ejection fraction)< 50%
他に心不全の原因となるものがない
心疾患の既往がない

研究名を「周産期（産褥）心筋症の発症に関する前向き研究」、略称を PREACHER (PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension Essential Research) とし、UMIN 臨床試験登録に登録した(UMIN 臨床試験登録 ID:000005629)。また、日本循環器学会の大規模臨床試験後援を受けている(症例登録医に専門医更新単位が付与されるなどの学会支援あり)。

症例登録のためのホームページを作成し(<http://www.周産期心筋症.com>)、同ホームページから疾患情報ホームページへのアクセスや、疾患についての説明文書のダウンロードを可能にしている。

C. 研究結果

2017年3月現在 119 症例の登録を得ている。2016年12月までの 95 症例で途中結果解析を行った(下表)。

分娩方法：経膈分娩 41 人
帝王切開 54 人

診断時期：妊娠中 13 人

分娩～産褥 1 週間	40 人
産褥 2 週～1 か月	22 人
産褥 1～2 か月	11 人
産褥 2～3 か月	5 人
産褥 3～4 か月	3 人
産褥 4～5 か月	1 人

診断時 NYHA: 2 人、 10 人
27 人、 55 人

新規治療法としての抗プロラクチン療法 (APT) について：

Hilfiker らは、心筋特異的に STAT3 蛋白をノックアウトした雌マウスにおいて、妊娠出産を契機として高率に心筋症・心不全を発症することに注目し、周産期心筋症の発症メカニズムについての研究結果を報告した (Cell, 2007)。当該マウスでは、心筋でカテプシン D という蛋白分解酵素が発現亢進し、血中でプロラクチンを切断する。切断プロラクチンは血管新生に対して抑制的に作用することが知られており、この切断プロラクチンが血管内皮細胞を傷害することにより心筋症を発症すると考えられた。また、このマウスに抗プロラクチン薬であるプロモクリプチンを投与した上で妊娠分娩させると心筋症を発症しないこと、実際の周産期心筋症患者の血清中にも切断プロラクチンが存在しており、周産期心筋症既往患者の次回妊娠時にプロモクリプチンを投与すると、心筋症発症を予防できることもあわせて報告した。そこで、本研究では抗プロラクチン療法 (APT) が、周産期心筋症の治療として有効か、観察研究を実施している。

【APT の有無による症例内訳】

1 年間の経過観察を終えた 75 人中、APT が施行された 34 人、施行されなかった 41 人の比較検討を行った。

	PREACHER 2016年12月 n=95	日本 2009年 n=102	ドイツ 2012年 n=115	アメリカ 2005年 n=100	南アフリカ 2005年 n=100
発症率	-	1/20,000	-	1/2,289	1/1,000
平均年齢(才)	34.4	32.7	34	30.7	31.6
平均妊娠回数(回)*	1.7	1.7	2	2.6	3
初産婦(%)	57	55	-	37	20
アフリカ系人種(%)	0	0	-	19	100
危険因子					
妊娠関連高血圧症(%)	41	42	45	43	2
子宮収縮抑制剤(%)	21	14	4	19	9
多胎妊娠(%)	9	15	15	13	6

【APTの有無による心機能予後】

診断時左室駆出率(LVEF)は、APT 非施行群で33.8%に対し、APT 施行群は25.7%($p=0.002$)と、APT 施行群のほうがより低心機能であった。より重症例で新規治療を実施する傾向があるためと考えられたが、診断時心機能に差があったにもかかわらず、3ヵ月後以降の心機能には両群間で差を認めなかった。しかしながら、多変量解析による検討では診断時LVEFのみが1年後の心機能規定因子であり、観察研究ではAPTの有効性は明らかではなかった。今後、Propensity matchingによる解析や、介入研究の必要があると考えられる。

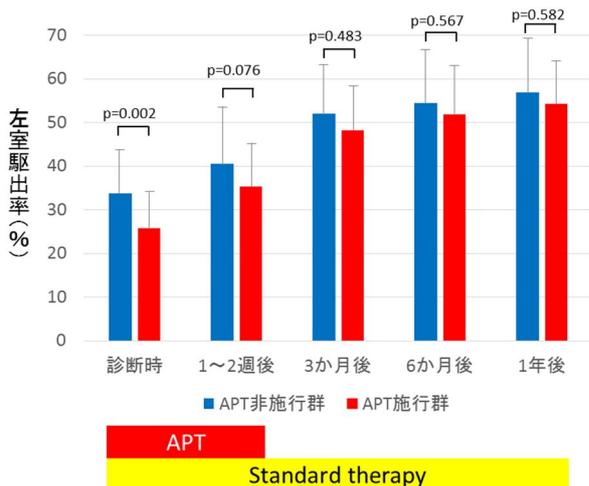


図3. APTの有無とLVEFの推移

これらの結果は、関連学会で報告するとともに、News Letter (添付資料1)として発行し、登

録医に報告するとともに、関連学会での無料配布を行った。

D. 考察

周産期心筋症の前向き症例登録制度を継続して行い、主治医の協力を得て、着実に症例数は増加している。

新規治療としての抗プロラクチン療法の有効性は、有意差は無いものの、急性期治療効果を認め、また、大きな副作用を認めないことから、安全に行えると考える。しかしながら、慢性期予後に差がなく、治療中の切断プロラクチン量にも差がなかった。有効性の証明のためには、今後、介入研究が必要と考えられた。

E. 結論

周産期心筋症全国症例登録研究を継続して行った。

本研究を通じて集積された病理検体や遺伝子検体から新たな知見も得られており、これらの成果を基盤として、診断ガイドラインを作成する。

今後、妊婦の高齢化に伴い、わが国においても周産期心筋症の症例数の増加が予測される(現に、アメリカでは、年々発症数が増えていると報告されている)。本研究結果をもとにした診断ガイドライン作成が急務の課題である。

G . 研究発表

特になし

1. 論文発表

- 1) 吉松淳「合併症妊娠(内科疾患)」今日の治療指針 2017 年版. 高久史磨、矢崎義雄監修,北原光夫、上野文昭、越前宏俊編集,1282-4, 医学書院, 2017.
- 2) 陌間亮一、神谷千津子、吉松淳「心疾患合併妊娠と食事療法」周産期医学, 46(12): 1530-33, 2016.

2. 学会発表

- 1) 澤田雅美、神谷千津子、大門篤史、佐藤浩、堀内縁、三好剛一、釣谷充弘、岩永直子、根木玲子、吉松淳「心疾患合併妊娠における分娩時心拍出量」第 18 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会 1.16-17/16 大阪
- 2) 吉松淳、金川武司、荻田和秀、中本收、立花大介、笠松敦、野々垣多可史、中後聡、竹村昌彦、光田信明「大阪府における妊産婦死亡の検討」第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.21-24/16 東京
- 3) 岩永直子、大門篤史、澤田雅美、井出哲弥、佐藤浩、堀内縁、三好剛一、神谷千津子、舟田里奈、釣谷充弘、根木玲子、吉松淳「心疾患合併妊婦の妊娠高血圧症候群発症に関する検討」第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.21-24/16 東京
- 4) 吉松淳「大阪府における妊産婦死亡の実態」母体保護法指定医師研修会(大阪府) 特別講演 7.23/16 大阪
- 5) 吉松淳「妊産婦死亡の現状」第 2 回日本小児循環器集中治療研究会 11.12/16 大阪

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

PREACHER NEWS LETTER

2017.03 第5号

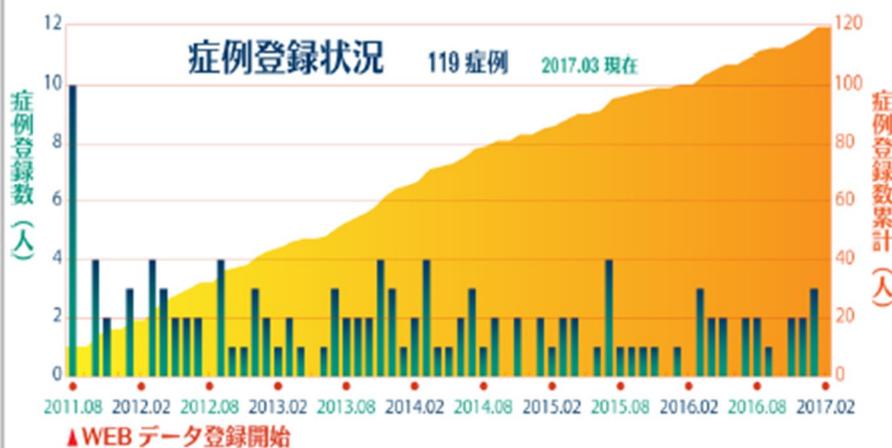
研究にご協力いただき
誠にありがとうございます。
ます。

第5号 News Letter
をお届けします
目次

症例登録状況	1
途中経過報告	2
病理所見報告	3
次回妊娠予定	3
周産期心筋症 Up To Date	4



妊娠関連の心筋症（周産期心筋症、産褥性心筋症）は
稀少疾患ではありますが
妊産婦死亡の重要な原因の一つです



たくさんの先生方にご協力を頂き、順調に症例数が増加しています

登録対象



- ① 妊娠中または妊娠終了後5カ月以内に新たに心不全の症状が出現、もしくは、心エコー上 左室機能の低下を認めた症例
- ② 左室駆出率(EF) < 45%
- ③ 他に心不全の原因となるものがない
- ④ 心疾患の既往がない

◆ 研究について ◆

周産期心筋症全国調査事務局 神谷 千津子 / 池田 智明
(国立循環器病研究センター周産期・婦人科 / 三重大学)
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
TEL : 06-6833-5012 (内線 : 8681)
E-mail : ppcm@mlncvc.go.jp

◆ 症例登録システムについて ◆

EDC データセンター
(AHIT株式会社)
〒530-0001 大阪市北区梅田2-2-2-19
TEL : 06-6133-5739
FAX : 06-6133-5769
E-mail : preacher@ahit.co.jp

2 途中結果報告

● 国際間での患者背景、臨床経過の比較

	PREACHER 2016年12月 n=95	日本 2009年 n=102	ドイツ 2012年 n=115	アメリカ 2005年 n=100	南アフリカ 2005年 n=100
発症率	-	1/20,000	-	1/2,289	1/1,000
平均年齢(才)	34.4	32.7	34	30.7	31.6
平均妊娠回数(回)*	1.7	1.7	2	2.6	3
初産婦(%)	57	55	-	37	20
アフリカ系人種(%)	0	0	-	19	100
危険因子					
妊娠関連高血圧症(%)	41	42	45	43	2
子宮収縮抑制剤(%)	21	14	4	19	9
多胎妊娠(%)	9	15	15	13	6

*初産婦を1として算出しています。

分娩方法: 経膈分娩 41人、帝王切開 54人

診断時期: 妊娠中 13人、分娩～産褥1週間 40人、産褥2週～1か月 22人、
産褥1～2か月 11人、産褥2～3か月 5人、産褥3～4か月 3人、
産褥4～5か月 1人

診断時 NYHA: I 2人、II 10人、III 27人、IV 55人

● 抗プロラクチン療法 (APT) について

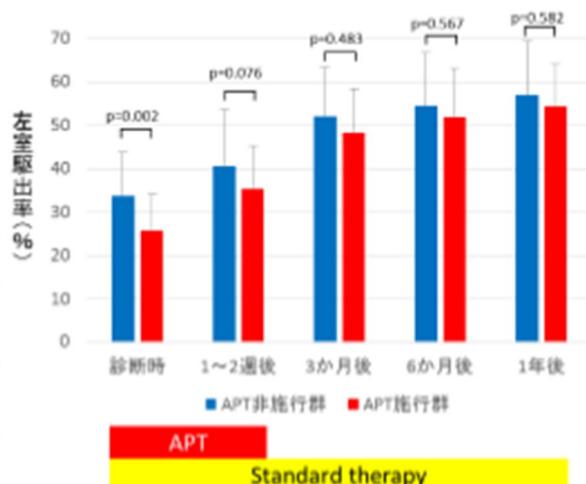
抗プロラクチン療法 (APT) は、主治医の判断のもとに実施し、本症例登録研究は、観察研究の位置づけで APT の有効性検討を行っています。

【 APT の有無による心機能予後 】

APT 非施行群(34人)と、スタンダードな APT 施行群(41人)の心機能予後を比較しました。診断時左室駆出率(LVEF)は、APT 非施行群で 33.8%に対し、APT 施行群は 25.7%($p=0.002$)と、APT 施行群のほうがより低心機能でありました。

これは、より重症例で新規治療を実施する傾向があるためと考えられます。診断時心機能に差があったにもかかわらず、3ヵ月後以降の心機能には両群間で差がありませんでした。

多変量解析による検討では診断時 LVEF のみが1年後の心機能規定因子でした。



周産期心筋症の心筋病理所見

3

欧米の報告では周産期心筋症と診断された患者の約 30~60% に Dallas 基準における myocarditis もしくは borderline myocarditis を認め (Am Heart J 2000; 140: 785-91)、周産期心筋症の病態に心筋炎が関与しているという説の根拠になっています。今回、国立循環器病研究センターと三重大で 2001 年から 2015 年までに心筋生検を施行した周産期心筋症 19 例を対象とし、臨床背景を調べると共に、HE 染色およびマッソントリクローム染色標本を用いて組織学的検討を行いました。

19 例の平均年齢は 34.7 歳で、初回生検施行時の左室駆出率の平均は 22.8% でした。19 例中 9 例が妊娠高血圧症候群を合併し、2 例が拡張型心筋症の家族歴を有していました。検討した心筋組織は、18 例が右室内膜心筋生検検体、1 例が左室補助装置(LVAS)装着時の切除心筋でした。組織学的に、16 例(84%)で中等度以上の心筋細胞の肥大を認め、9 例(47%)に心筋細胞の空胞変性を伴っていました。間質内には 9 例(47%)に中等度以上の間質性線維化を認め、線維化率(面積)は平均 12.2±6.5% でした。間質水腫や脂肪浸潤を伴う症例も認めました。心筋炎の有無については、Dallas 基準における borderline myocarditis とする症例が 2 例(11%)ありましたが、いずれも心筋傷害後は認めませんでした。

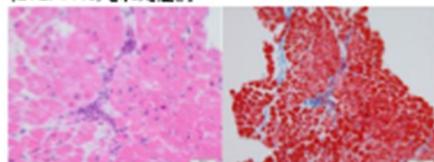
総じて、周産期心筋症の組織学的所見は、心筋細胞肥大、心筋細胞の変性、間質の線維化、脂肪浸潤など、拡張型心筋症に類似する非特異的所見であり、その程度は症例により様々でありました。borderline myocarditis (最も軽い炎症)は 1 割に認められるのみでした。

現在、上記症例に PREACHER 症例も追加し、免疫染色により炎症細胞数を計測して炎症の有無をより正確に評価する他、炎症や組織リモデリングに関連するテネイシン C の免疫組織学的発現を評価しています。また、初回生検時の組織学的パラメーターが臨床経過や予後に影響するか、さらに詳細な検討を行っています。

中等度以上の心筋肥大	16/19(84%)
平均心筋細胞径(μm)	20.2±3.3 (正常値 10~15)
空胞変性	9/19(47%)
中等度以上の間質性線維化	9/19(47%)
線維化率(%)	12.2±6.5
間質水腫	6/19(32%)
心筋炎	0/19
境界型心筋炎	2/19(11%)

【心筋組織所見の一例】

妊娠 37 週に妊娠高血圧症候群を発症し、妊娠 38 週に帝王切開、産後 4 日目に周産期心筋症と診断(LVEF14%)された症例



心筋細胞の軽度~中等度肥大と軽度異常を認めた。線維化は血管周囲に軽度であり、間質水腫が主体の像であった。活動性心筋炎や二次性心筋症の所見を認めず、心機能は半年後に正常化した。

事務局からお知らせ

PREACHER 症例で病理組織もご提供いただいた場合には、個別に国立循環器病研究センター病理部から、報告書を送らせていただいております。お受け取りになっていない場合は、事務局にお問い合わせください

次回妊娠について

各国からの報告のまとめ(下表)では、周産期心筋症と診断後心機能が正常化した症例での、次回妊娠の再発率は 27%、心機能低下残存症例における再発率は 48% でした (JACC 2014;64:1629-36)。

	左室機能正常 (LVEF ≥ 50%) (98 人)	左室機能低下残存 (LVEF < 50%) (93 人)
妊娠中左室機能低下	18/66 (27%)	40/84 (48%)
心不全症状あり	20/63 (32%)	22/43 (49%)
産後も左室機能低下が残存	9/71 (13%)	36/93 (39%)
母体死亡	0/71 (0%)	11/67 (16%)

国立循環器病研究センターにおける次回妊娠 11 例 12 妊娠の検討では、周産期心筋症診断時の LVEF は 33±11%、8 例が危険因子(妊娠高血圧症候群、多胎妊娠、ウテメリン使用)を有していました。診断から次回妊娠までの期間は 4.5±2.3 (1-8.5) 年、年齢は 34.2±2.8(27-40)歳、6 例が妊娠中に薬物療法を行いました。分娩週数は 37.3±1.7(34-40)週、4 例が母体適応で早産となり(LVEF の低下 2 例、頸脈 1 例、心室波時留 1 例)、硬膜外麻酔併用経陰分娩が 7 妊娠、既往帝王切開による帝王切開分娩が 5 妊娠でした。1 例が産後血圧上昇を認め、その後慢性化した。

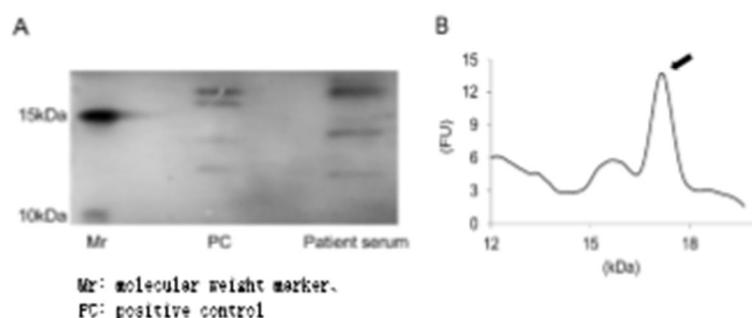
次回妊娠の経過を心機能回復群(平均左室駆出率 LVEF ≥ 50%、8 例 9 妊娠)と心機能低下残存群(LVEF < 50%、3 例 3 妊娠)に分けて検討すると、心機能回復群では、2 例 3 妊娠で妊娠前からの内服薬(β遮断薬 2 例、利尿剤 1 例)を妊娠中も継続し、全症例において周産期心筋症の再発や心不全の発症を認めませんでした。心機能低下残存群の 3 例 3 妊娠では、全例妊娠中にβ遮断薬が導入されました。うち 2 例では、妊娠中更なる LVEF の低下を認めましたが、心不全の合併はなく、分娩後、妊娠前と同等まで心機能は改善しました(日本産科婦人科学会学術集会、2017 年)。

以上から、心機能回復群では、再発リスクはあるが、重篤化症例は比較的少ないと考えられます。一方、心機能低下残存群では、更なる心機能低下や母体死亡リスクもあるため、各ガイドラインでも妊娠は勧められない、とされています。

4 周産期心筋症 Up-to-date

切断プロラクチンの定量測定と妊娠高血圧症候群での検討

プロラクチン(Prolactin: PRL)とは下垂体前葉から分泌される分子量約 23kDa のペプチドホルモンです。構造と機能の類似性から、成長ホルモン(Growth hormone: GH)と胎盤性ラクトゲン(Placental lactogen: PL)と同一の GH/PRL ファミリーに属し、乳腺の発達、乳汁の産生、妊娠の維持など、生殖や哺育に深く関わるホルモンです。これ以外にも 300 にもおよぶ機能があることが知られており、そのひとつに血管新生があります。特に、妊娠時の胎盤や胎児における血管新生と血液循環制御に寄与していると考えられています。切断プロラクチンとは PRL が N 末端側を含む 11-18kDa で酵素 (Cathepsin D, Matrix metalloproteinase (MMP)-1, 2, 3, 8, 9, 13, Bone morphogenetic protein 1 (BMP-1) など) により切断された、抗血管新生作用を示す異型の総称です。切断プロラクチンは PRL 受容体と結合しますが、その結合は非常に弱く、PRL と同様のシグナル伝達は起こらないとされています。また、血管内皮細胞の膜表面に強力に結合し、血管発芽抑制、遊走抑制、増殖抑制、アポトーシス誘導を行うことで血管新生を抑制し、一酸化窒素の産生を抑制することで血管収縮を引き起こすことが分かっています。このような抗血管新生作用が、周産期心筋症の発症に関与する可能性が示唆されています。そこで、PREACHER 研究では、明治大学農学部との共同研究により、血清中切断プロラクチンの定量測定法を開発しました(下図)。



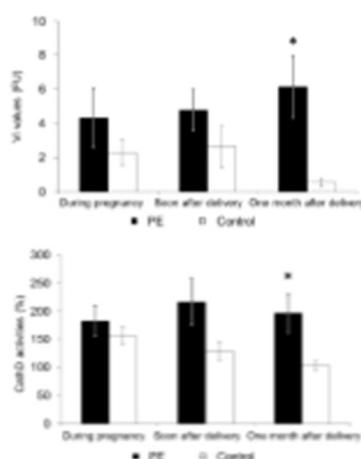
(A) 免疫沈降後妊娠高血圧症候群患者血清の western blotting 解析: 患者血清において 12, 14, 6, 17 kDa にバンドが検出された。

(B) Bioanalyzer によるキャピラリー電気泳動解析: 縦軸は切断プロラクチン量を表す Fluorescent unit (FU) であり、横軸は分子量を示す。矢印で示した波長のピークの分子量は 17 kDa である。VI 量をピークから background を補正して算出すると、本図では 8.8 FU を示す。

妊娠高血圧患者でも血中切断プロラクチンは増加

妊娠高血圧症候群は周産期心筋症の最大危険因子であり、周産期心筋症全患者の約 4 割が合併しています。そこで、妊娠高血圧症候群患者と健康妊産婦の血清中切断プロラクチン測定を行ったところ、切断プロラクチン量は、妊娠中 (4.32 ± 1.74 FU vs. 2.28 ± 0.80 FU, $P=0.33$)、出産直後 (4.78 ± 1.2 FU vs. 2.64 ± 1.2 FU, $P=0.24$) と妊娠高血圧症候群患者が健康妊産婦よりも高い傾向にありました。さらに出産 1 ヶ月後、健康妊産婦では妊娠中よりも低下した一方、妊娠高血圧症候群患者ではさらに増加していました (6.14 ± 1.8 FU vs. 0.55 ± 0.23 FU, $P<0.05$)。

また、CathD 活性も同様に、健康と比較して妊娠高血圧症候群患者では、妊娠中 (183.3 ± 26.8 % vs. 156.1 ± 16.3 %, $P=0.41$)、出産直後 (217.2 ± 41.4 % vs. 128.5 ± 16.5 %, $P=0.07$)、出産 1 ヶ月後 (197.1 ± 34.7 % vs. 102.3 ± 8.8 %, $P<0.05$) と高値でした。(Hypertension Research (2015) 38, 899-901)



事務局からお知らせ

これまでヒト PRL のポリクローナル抗体 (anti-hPRL-1C-5, CYTO (National Hormone & Peptide Program, New York, USA) を使用した免疫沈降による血清処理を行ってきましたが、本 PRL 抗体の供給が停止してしまい、現在、別の PRL 抗体を用いた血清処理法を検討中です。そのため、2016 年以降の登録症例では、切断プロラクチン測定が大幅に遅れています。大変ご迷惑をおかけしますが、ご了承お願いいたします。

～ 遺伝子検査について ～

PREACHER 研究への症例登録の有無に関わらず周産期心筋症の既往がある女性に遺伝子研究へのご協力をお願いしています(検査結果は非開示)
詳細は PREACHER WEB(<http://周産期心筋症.com/>)をご覧ください

授乳期に心肥大変化を惹起する原因因子の探索

分担研究者 大谷健太郎 国立循環器病研究センター研究所

研究要旨

近年、我々は心臓由来の循環ホルモンであるナトリウム利尿ペプチド(ANP・BNP)の受容体 GC-A の遺伝子欠損マウス(GC-A-KO)が、授乳期に周産期心筋症様の心機能低下を伴う心肥大・心線維化を呈することを見出した。本研究では、GC-A-KO において授乳期心肥大変化を惹起する原因因子の特定を目的に、従来ナトリウム利尿ペプチド系と拮抗関係にあることが知られているレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に着目して検討を行った。その結果、GC-A-KO では授乳により血漿アルドステロン濃度の有意な上昇を認め、かつ授乳期に選択的アルドステロン阻害剤を投与することで、GC-A-KO における授乳期心肥大は有意に抑制された。このことから、GC-A-KO の授乳期心肥大にアルドステロンが関与する可能性が明らかとなり、内因性 ANP・BNP/GC-A 系はアルドステロンの過剰分泌を抑制することで、授乳期に心保護的に作用していることが明らかとなった。

A. 研究目的

周産期心筋症は心疾患既往のない女性が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。発症原因は未だ不明であり、かつ現時点での治療法は対症療法に限られている。

近年、我々は心臓で産生・分泌される循環ホルモンである ANP・BNP(心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチド)の受容体 Guanylyl Cyclase-A(GC-A)の遺伝子欠損マウス(GC-A-KO)が、授乳によって心機能低下を伴う顕著な心肥大・心線維化を呈することを見出した。産褥期に母体心に急激な心不全変化を生じることから、GC-A-KO は周産期心筋症のモデルマウスである可能性が示唆された。しかし、なぜ授乳期に心肥大変化を呈するのか、その原因は未だ不明である。

従来、ナトリウム利尿ペプチド系はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS系)と拮抗関係にあることが知られている。そのため、GC-A-KO における授乳期心肥大はRAAS系の過

剰亢進により惹起される可能性が考えられた。ところが、アンジオテンシン II の受容体 AT1a の遺伝子欠損マウス(AT1a-KO)や、種々の細胞特異的 AT1a コンディショナルノックアウトマウスは、授乳期に野生型マウス(WT)と同程度の心肥大変化を呈することから、GC-A-KO における授乳期心肥大へのアンジオテンシン II/AT1a の関与は少ないと考えられる。しかし、GC-A-KO の授乳期心肥大へのアルドステロンの影響については未だ不明である。

本研究は、GC-A-KO の授乳期心肥大変化における、アルドステロン/ミネラルコルチコイド受容体(MR)系の関与を明らかにすることを目的に検討を行った。

B. 研究方法

10週齢の雌性 WT および GC-A-KO マウスを対象とした。

1. 血中アルドステロン濃度への授乳の影響

始めに、授乳によって血中アルドステロン濃度が変化するか否か検討を行った。未妊娠および授乳(授乳 2 週目)マウスを麻酔し、腹部切開の後、下大静脈より採血した。血漿を分離し、アルドステロン濃度を ELISA (Enzo Life Sciences 社) により定量評価した。

2. 選択的アルドステロン阻害剤の効果の検討

次に、授乳期にのみ選択的アルドステロン阻害剤を投与することにより、GC-A-KO の授乳期心肥大が抑制され得るか否か検討を行った。WT および GC-A-KO に、出産直後よりエプレレノン (Pfizer 社より無償供与) 含有餌 (1.25g/kg) あるいはコントロール餌を投与した。2 週間後、tail cuff 法による血圧測定 (ソフトロン社、BP-98A) および心重量測定を行った。心重量は脛骨長にて標準化し、比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

マウスを用いた動物実験は実験動物愛護に充分配慮し、かつ動物実験計画書を国立循環器病研究センター動物実験委員会に提出し、承認を受けた上で実施した。

C. 研究結果

1. 授乳は血中アルドステロンを増加させる

未妊娠時にはWTとGC-A-KOの間で血漿アルドステロン濃度に有意な差は認めなかった。ところが、授乳2週目のGC-A-KOの血漿アルドステロン濃度は、WTに比し、有意に高値であった(図1)。

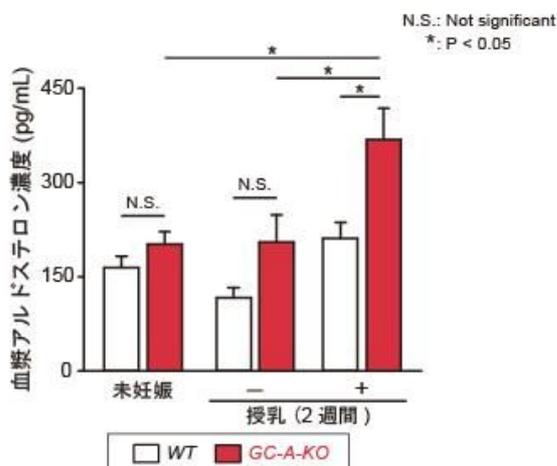


図 1. 血漿アルドステロン濃度への授乳の影響

加えて、出産直後に仔を強制離乳することで、GC-A-KOにおける血漿アルドステロン濃度の有意な上昇が消失したことから、GC-A-KOでは授乳期にアルドステロンの分泌が亢進することが裏付けられた。

2. 選択的アルドステロン阻害剤の効果

授乳2週目の母獣血圧は、WTに比し、GC-A-KOで有意に高値であった。しかし、授乳期にエプレレノンを投与しても、WT、GC-A-KOともに収縮期血圧の有意な低下は認めなかった(図2)。

また、授乳2週目の母獣の心重量は、餌の種類にかかわらず、WTに比しGC-A-KOで有意に大であった。

ところが、

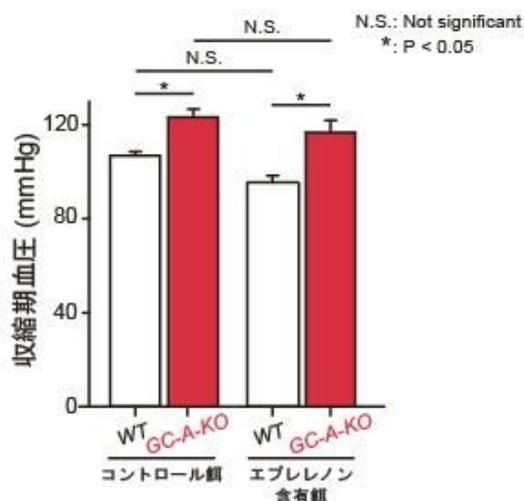


図 2. 授乳マウスの血圧に対するエプレレノン投与の影響

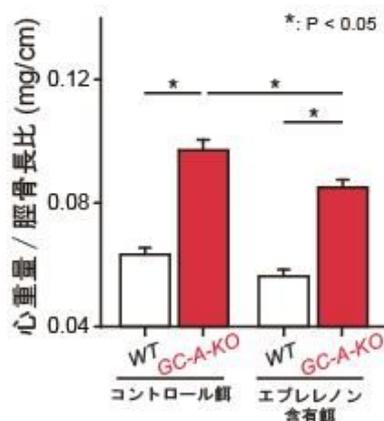


図 3. 授乳マウスの心重量に対するエプレレノン投与の影響

GC-A-KOの心重量はエプレレノン含有餌を投与することにより、コントロール餌投与群に比し、有意に低値となった(図3)。

D. 考察

本研究の結果、授乳期に顕著な心肥大変化を呈する GC-A-KO では、血漿アルドステロン濃度の有意な上昇が認められた。また、授乳中に選択的アルドステロン阻害剤を投与することにより、血圧への影響は軽微であったが、GC-A-KO における授乳期心肥大変化は有意に抑制された。これらの結果から、アルドステロンが GC-A-KO における授乳期心肥大の原因因子である可能性が示唆された。

従来、ANP/GC-A 系はアルドステロンの分泌抑制作用を有することが知られており、GC-A-KO では内因性のアルドステロン分泌抑制機構の欠損により、授乳期に過剰なアルドステロン分泌が誘発され、その結果、心肥大変化が惹起されたと推察された。

以上の結果から、ナトリウム利尿ペプチド (ANP/GC-A) 系およびアルドステロン/MR 系は、周産期心筋症に対する新たな治療標的となり得る可能性が示唆された。

E. 結論

授乳期における血中アルドステロン濃度の顕著な上昇が、母体心に心肥大変化を惹起する可能性が示唆された。また、内因性 ANP・BNP/GC-A 系は、授乳期のアルドステロンの過剰な上昇を抑制することにより、心保護的に作用していると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohshima M, Coq JO, Otani K, Hattori Y, Ogawa Y, Sato Y, Harada-Shiba M, Ihara M, Tsuji M: Mild intrauterine hypoperfusion reproduces neuro-

developmental disorders observed in prematurity. **Sci Rep** 6: 39377, 2016.

2. 学会発表

徳留健、大谷健太郎、西村博仁、宮里幹也：遠位尿細管・集合管特異的 AT1a ダブルノックアウトマウスの表現型解析. 第 39 回日本高血圧学会総会、仙台、9月30日～10月2日、2016年.

大谷健太郎、徳留健、神谷千津子、西村博仁、岸本一郎、寒川賢治：周産期心筋症患者ゲノムにおけるナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子の多型性解析. 第 21 回日本心血管内分泌代謝学会、東京、12月16日～12月17日、2016年.

西村博仁、徳留健、大谷健太郎、寒川賢治：血管内皮 ANP/GC-A 系を介した血圧調節作用のメカニズム解析. 第 21 回日本心血管内分泌代謝学会、東京、12月16日～12月17日、2016年.

野尻崇、徳留健、西村博仁、大谷健太郎、三浦浩一、細田洋司、日野純、宮里幹也、寒川賢治：ANP の腫瘍血管制御による新しい癌治療戦略. 第 46 回日本心脈管作動物質学会、沖縄、2月10日～2月11日、2017年.

大谷健太郎、徳留健、神谷千津子、西村博仁、池田智明：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. 第 4 回周産期心筋症ミーティング、金沢、3月18日、2017年.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

研究協力者：

国立循環器病研究センター研究所 生化学部

徳留 健

西村博仁

研究成果の刊行に関する一覧表（神谷 千津子）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神谷千津子	妊産婦の心血管疾患	J-MELS	母体死亡救命アドバンスガイドブック	へるす出版	日本	2017	273-280
神谷千津子	4.周産期心筋症	心筋生検研究会	診断モダリティとしての心筋病理	南江堂	日本	2017	126-128
神谷千津子	5.妊娠出産と心不全	竹中克・戸出浩之編	心エコーハンドブック心不全	金芳堂	日本	2016	199-208

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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 View	4月号	96-101	2017
Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA , Mazzarotto 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
Chizuko A Kamiya	Peripartum Cardiomyopathy From a Genetic Perspective	Circulation Journal	80(8)	1684-1688	2016
Chizuko A Kamiya Jun Yoshimatsu	Editorial: How do genetic components play a role in peripartum cardiomyopathy?	Journal of Cardiology Cases	12(4)	104-105	2016
神谷千津子	心筋症	周産期医学	46(10)	1241-1244	2016
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

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	4796	52-59	2016
-------	----------------------------------	----------	------	-------	------

研究成果の刊行に関する一覧表 (池田 智明)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田中博明、 <u>池田智明</u>	合併症妊娠 循環器疾患(心疾患、高血圧)	日本周産期、新生児医学会、教育・研修委員会	症例から学ぶ周産期診療ワークブック	メヂカルビュー社	日本	2016	84-89

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田中佳世、田中博明、 <u>池田智明</u>	母体合併症の管理 心疾患	産婦人科の実 際	65(10)	1359-66	2016
Kamiya CA, Yoshimatsu J., <u>Ikeda T.</u>	Peripartum Cardiomyopathy From a Genetic Perspective.	Circulation Journal	80(8)	1684-8	2016
Hasegawa J., <u>Ikeda T.</u> Sekizawa A, Tanaka H, Nakamura M, Katsuragi S, Osato K, Tanaka K, Murakoshi T, Nakata M, Ishiwata I; Maternal Death Exploratory Committee in Japan and the Japan Association of Obstetricians and Gynecologists.	Recommendations for saving mothers' lives in Japan: Report from the Maternal Death Exploratory Committee (2010-2014).	J Obstet Gynaecol Res	-	-	2016

Hasegawa J, Sekizawa A, Tanaka H, Katsuragi S, Osato K, Murakoshi T, Nakata M, Nakamura M, Yoshimatsu J, Sadahiro T, Kanayama N, Ishiwata I, Kinoshita K, <u>Ikeda T</u> ; Maternal Death Exploratory Committee in Japan.; Japan Association of Obstetricians and Gynecologists..	Current status of pregnancy-related maternal mortality in Japan: a report from the Maternal Death Exploratory Committee in Japan.	BMJ Open.	6(3)	21	2016
Tanaka H, Katsuragi S, Osato K, Hasegawa J, Nakata M, Murakoshi T, Yoshimatsu J, Sekizawa A, Kanayama N, Ishiwata I, <u>Ikeda T</u> .	The increase in the rate of maternal deaths related to cardiovascular disease in Japan from 1991-1992 to 2010-2012.	J Cardiol	69(1)	74-78	2016

研究成果の刊行に関する一覧表（吉松 淳）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出 版 地	出版年	ページ
<u>吉松淳</u>	合併症妊娠 (内科疾患)	高久史磨、 矢崎義雄監 修，北原光 夫、上野文 昭、越前宏 俊編集	今日の治療 指針	医学書院	日本	2017	1282-4

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版 年
-------	---------	------	----	-----	---------

陌間亮一、神谷千津子、 <u>吉松淳</u>	心疾患合併妊娠と食事療法	周産期医学	46(12)	1530-33	2016
------------------------	--------------	-------	--------	---------	------

研究成果の刊行に関する一覧表（植田 初江）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamatani Y, <u>Ishibashi-Ueda H</u> , Nagai T, Sugano Y, Kanzaki H, Yasuda S, Fujita T, Kobayashi J, Anzai T.	Pathological Investigation of Congenital Bicuspid Aortic Valve Stenosis, Compared with Atherosclerotic Tricuspid Aortic Valve Stenosis and Congenital Bicuspid Aortic Valve Regurgitation.	PLoS One	11(8)	e0160208	2016
Honda Y, Nagai T, Ikeda Y, Sakakibara M, Asakawa N, Nagano N, Nakai M, Nishimura K, Sugano Y, Ohta-Ogo K, Asaumi Y, Aiba T, Kanzaki H, Kusano K, Noguchi T, Yasuda S, Tsutsui H, <u>Ishibashi-Ueda H</u> , Anzai T.	Myocardial Immunocompetent Cells and Macrophage Phenotypes as Histopathological Surrogates for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis in Japanese.	J Am Heart Assoc	5(11)	e004019	2016
Watanabe K, Watanabe R, Konii H, Shirai R, Sato K, Matsuyama TA, <u>Ishibashi-Ueda H</u> , Koba S, Kobayashi Y, Hirano T, Watanabe T.	Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis†.	Cardiovasc Res	110(1)	118-128	2016

Yokokawa T, Sugano Y, Nakayama T, Nagai T, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, <u>Ishibashi-Ueda</u> <u>H</u> , Nakatani T, Yasuda S, Takeishi Y, Ogawa H, Anzai T.	Significance of myocardial tenascin-C expression in left ventricular remodelling and long-term outcome in patients with dilated cardiomyopathy.	Eur J Heart Fail	18(4)	375-385	2016
--	---	---------------------	-------	---------	------