

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
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産婦人科部・医長）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨

周産期心筋症は、心筋疾患既往のない健康女性が、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、健康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、診療ガイドライン作成に資するエビデンス創出を目的に、妊娠高血圧症候群などの疾患危険因子を持つ妊産婦を対象に、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。また、データベース構築を含め、関連臨床研究も推進する。

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り、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最新の遺伝子解析研究で判明している。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り、息切れ・浮腫などの心不全症状は、健康妊産婦も訴える症状に似ているため、診断が難しく、遅延しがちである。そこで、疾患概念を普及し、関連各科の医療従事者が簡便に利用できる「診療の手引き」を、日本産科婦人科学会と日本心不全学会の監修の元に2019年に発刊した。しかしながら、未だ診療エビデンスに乏しく、ガイドラインの作成には至っていない。診療ガイドラインの作成や早期診断法の開発は、喫緊の課題である。本研究では、周産期心筋症のガイドライン作成に資するエビデンス創出のため、①周産期心筋症の危険因子（妊娠高血圧症候群、慢性高血圧、多胎妊娠、切迫早産治療、心筋症の家族歴）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の実施、②周産期心筋症データベースや関連臨床研究（2020年は、周産期心筋症と類似病態であり、鑑別診断が必要な拡張型心筋症合併妊娠についてのコホート研究）の推進を目的とする。

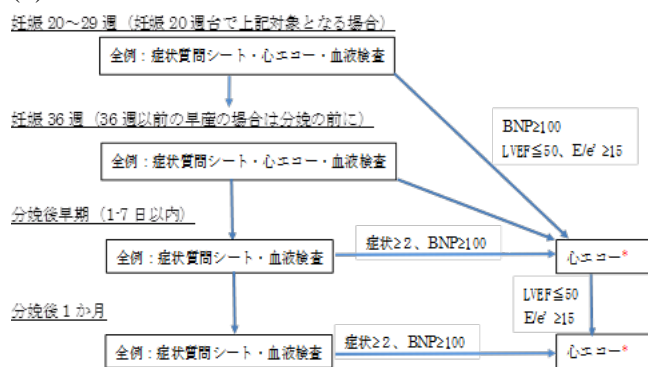
B. 研究方法

① ハイリスク妊産婦における早期診断検査研究

(i) 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。

(ii) 研究プロトコール：



(iii) 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 関連臨床研究：特発性拡張型心筋症合併妊娠のコホート研究

(i) 対象患者

妊娠前に特発性心筋症と診断され、国立循環器病研究センター産婦人科部で分娩管理を行った女性30人35分娩。

(ii) 研究プロトコール：

後方視的診療カルテレビューにより検討した。

(倫理面への配慮)

ハイリスク妊産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。

拡張型心筋症合併妊娠コホート研究においては、施設倫理委員会の承認をうけ(M28-101)、オプトアウトをして研究を実施・報告した。

C. 研究結果

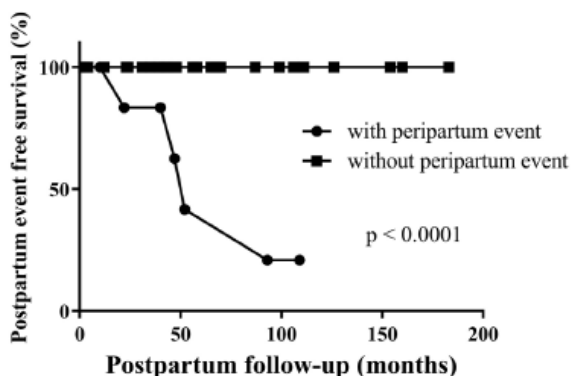
① ハイリスク妊婦における早期診断検査研究

524例の解析により有意な成果を得た。得られた成果は分担研究者内で報告し、論文報告を準備中である。

② 特発性拡張型心筋症合併妊娠のコホート研究

妊娠前に特発性心筋症と診断され、国立循環器病研究センター産婦人科部で分娩管理を行った女性30人35分娩の検討では、周産期に心血管合併症を発症した症例は22.8%、早産率は42.9%であった。特に、妊娠前に無症状（MYHA class I）であった28分娩中、周産期に心機能低下に伴う心不全を認めた症例は3例のみで、ほとんどは合併症無く妊娠を終えていた。周産期経過のみの比較では、周産期心筋症の方が予後不良であった。一方、分娩後の長期予後は拡張型心筋症女性の方が不良で、特に周産期に心血管合併症を発症した症例の多くが、産後3年以内に突然死を含む新たなイベントを合併していた（下図）。このような予後の差違から、一部に疾患のオーバーラップはあるものの、周産期心筋症と特発性拡張型心筋症は別の疾患entityと考えられた。

図. 拡張型心筋症産婦における分娩後の心血管イベント発生率



D. 考察

周産期心筋症患者の6割は何らかの危険因子(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)を有しており、これらのハイリスク妊産婦における心機能変

化、心筋症発症率を検討する多施設共同研究は、世界初である。本研究では、疾患の早期診断につながる、有意な成果を得られている。早期診断が可能となれば、患者の予後改善に大きく寄与する。

また、拡張型心筋症合併妊娠についてのコホート研究では、本邦における周産期心筋症との臨床像の違いを明らかにした。研究成果は、2021年3月に英文紙Journal of Cardiologyに掲載された（下記一覧1の論文、corresponding author）。

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、早期診断検査を確立するための研究と、関連臨床研究を施行した。

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、診断が遅延しがちな周産期心筋症診療において、早期診断法の確立は、患者予後改善に直結する。また、類似の拡張型心筋症との臨床像の差違が明らかとなったことは、疾患概念の確立に寄与する。

研究は計画通りに進行できている。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

- 論文発表
 - Otani K, Tokudome T, Kamiya CA, Mao Y, Nishimura H, Hasegawa T, Arai Y, Kaneko M, Shioi G, Ishida J, Fukamizu A, Osaki T, Nagai-Okatani C, Minamino N, Ensho T, Hino J, Murata S, Takegami M, Nishimura K, Kishimoto I, Miyazato M, Harada-Shiba M, Yoshimatsu J, Nakao K, Ikeda T, Kangawa K. Deficiency of Cardiac Natriuretic Peptide Signaling Promotes Peripartum Cardiomyopathy-Like Remodeling in the Mouse Heart. *Circulation* 141(7):571-588,2020
 - Yokouchi-Konishi T, Kamiya CA, Shionoiri T, Nakanishi A, Iwanaga N, Izumi C, Yasuda S, Yoshimatsu J. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy: Peripartum cardiovascular events predict post delivery prognosis. *Journal of cardiology* 77(3):217-223,2021
 - 神谷千津子「重要な二次性心筋症⑥周産期心筋症」循環器診療コンプリート心筋症 学研メディカル秀潤社175-190,2021
 - 神谷千津子「周産期心筋症」臨床循環器学 文光堂440-443,2021
 - 神谷千津子、吉松淳「周産期心筋症」臨床婦人科産科 74(4):276-278,2020
 - 神谷千津子「周産期心筋症」加藤里絵編「麻醉

科プラクティス産科麻酔All in One」文光堂390-395,2020

- 7) 神谷千津子「周産期心筋症の診断と治療」循環器内科 87(6):808-814,2020
 - 8) 神谷千津子「周産期心筋症と周術期の心不全管理」循環制御 41(1):23-27,2020
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 診療の手引き」第61回日本母性衛生学会総会・学術集会 2020/10/10,Web
 - 2) 神谷千津子「周産期心筋症の早期診断検査と診断ガイドライン」第84回日本循環器学会総会・学術集会 2020/7,Web

- 3) 神谷千津子「周産期心筋症の発症機序と診断治療のupdate」第24回日本心不全学会学術集会 2020/10, Web

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

特になし