

## 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門・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、遺伝子レベルでは、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、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る。妊産婦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るため、長年疾患概念の周知が不十分であった。その上、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もとに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。わが国の疫学調査では、早期診断が予後を改善する可能性が示唆されており、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、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を実施報告する。

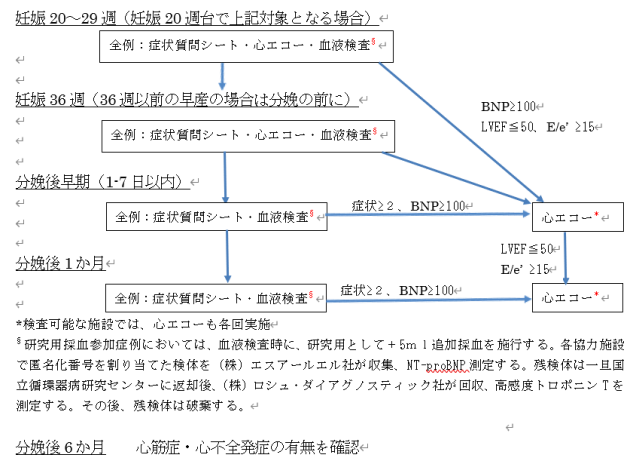
## B. 研究方法

## (i) 対象患者：

周産期心筋症の危険因子（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[リトドリン塩酸塩： $\beta$ 受容体刺激薬]の点滴使用）を有する妊産婦。

## (ii) 研究プロトコール：

対象患者に対し右上図のプロトコールで実施する。主要評価項目は、研究対象における心筋症（LVEF $\leq$ 45%）の発症率、副次的評価項目は、発症者と非発症者の分娩前・分娩後・1カ月後BNP、NT-proBNP、高感度トロポニンT値の比較、とする。



(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。

## (倫理面への配慮)

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研究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を行っている。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

除外症例などを省き、最終解析症例数は521例であった。スクリーニング検査で、再度心エコー検査を実施する基準（ナトリウム利尿ペプチド[BNP] $\geq$ 100pg/ml, 左室駆出率[LVEF]45-50%など）を満た

した症例の中から、その後 6 例が LVEF<45%の左室収縮能低下を来し、心筋症の発症率は 1.2%(95%信頼区間: 0.4-2.5%) であった。6 症例すべてが妊娠高血圧症候群を合併しており、スクリーニング検査で、BNP $\geq$ 100pg/ml and/or LVEF 45-50%を認めていた。6 例中 1 例が急性心不全を合併したが、残りの 5 例は薬物治療などにより、心不全の合併無く心機能が改善した。また、スクリーニング検査で陰性だった症例において、周産期心筋症と診断された症例は無かった。ROC 曲線による、①BNP $\geq$ 100pg/ml、②LVEF 45-50%、③BNP $\geq$ 100pg/ml と LVEF 45-50%、の心筋症検出 AUC は、①0.814、②0.782、③0.830 であった。

#### D. 考察

本邦の周産期心筋症ハイリスク群における心筋症診断率は 1:87 と、高率であった。

妊娠中(分娩に近いタイミング、もしくは緊急で分娩となった場合は分娩後早期)に BNP 測定+心エコー検査をセットで、もしくはBNPのみを測定し、BNP $\geq$ 100 pg/ml や LVEF 45-50%に合致すれば、検査を繰り返す実施することで、心機能低下(LVEF $\leq$ 45%)を早期に捉えられる可能性が示唆された。

**Study limitation:**として以下が挙げられる。①研究施設は三次施設が多く、特にハイリスク症例が対象となっている可能性がある。②項目陰性症例では、分娩後の心エコーを全例では施行していないため、無症候軽症例を検出できていない可能性がある。③PPCM 診断症例の多くは早期に LVEF が回復しており、早期診断による医療介入的効果は、本研究結果のみでは不明である。④PPCM 診断症例の中に、たこつぼ心筋症との鑑別が必要な症例や、後からジストロフィン異常症保因者と診断のついた症例がいたことは、まだ etiology が明確でない当該疾患において、特筆すべき点である。

#### 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、早期診断検査を確立するための研究を実施し、収集情報の解析を行った。結果、周産期心

筋症の危険因子を持つ妊産婦において、BNP 測定や心エコー検査を実施し、BNP $>$ 100pg/ml や LVEF<50%の症例において繰り返し心精査を行い、約 100 人に 1 人の心筋症発症を前向きに捉えた。これらの心スクリーニング検査が、周産期心筋症の早期診断に役立つ可能性が示唆される。

以上の成果を論文にまとめ、投稿準備を進めている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 学会発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 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「(シンポジウム) 周産期心筋症や心血管障害による母体死亡を減らすには?」第 42 回日本妊娠高血圧学会学術集会 2022/10/30 東京
- 2) 神谷千津子「(心筋症研究班成果報告会) 周産期心筋症におけるバイオマーカーと予後の検討」第 26 回日本心不全学会学術集会 2022/10/23 奈良
- 3) Chizuko Kamiya「Peripartum Cardiomyopathy」10th world congress of Perinatal Medicine In Developing Countries 2022/6/2 Web

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし