

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08127

研究課題名(和文) 周産期心筋症の早期診断のためのバイオマーカー検査確立研究

研究課題名(英文) Biomarker study for early diagnosis of peripartum cardiomyopathy

研究代表者

神谷 千津子 (Kamiya, Chizuko)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：10551301

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：周産期心筋症は、心筋疾患既往のない女性が、妊娠中から産後にかけて発症する特異な心筋症である。周産期心筋症の心不全症状(息切れ、浮腫、体重増加など)は、正常妊産婦も訴える症状に似ており、診断は遅延傾向にある。そこで、産科医をはじめとした妊産婦を日常的に診療する医師が、心不全や心筋症を早期診断できる体制作りが急務の課題である。本研究では、周産期心筋症の危険因子(妊娠高血圧症候群、多胎など)を持つ妊産婦を対象に、心機能の時間的変化を、妊娠産褥期に渡って追跡する多施設共同研究を実施し、心エコーやバイオマーカー測定の当該疾患の早期診断における有用性について検討し、成果を得、現在論文報告途中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は世界初の取り組みである。成果を産科や循環器科などの関連各科専門医に向けて広く発信し、ガイドラインに反映することで、早期診断率の向上に結びつける。診断時の心機能低下重症度が予後に相関しており、早期診断により疾患予後の改善が大いに見込まれる。妊婦の高齢化、少子化のわが国において、研究成果の果たす社会的意義は大きい。

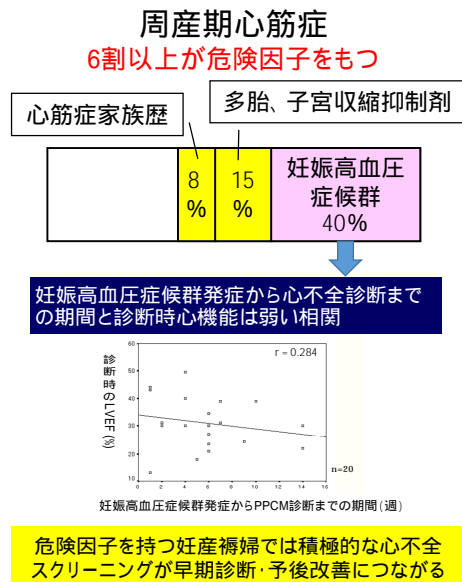
研究成果の概要(英文)：Peripartum cardiomyopathy is a specific cardiomyopathy that develops during pregnancy and after childbirth in women who have no history of cardiomyopathy. Because heart failure symptoms of peripartum cardiomyopathy (shortness of breath, edema, weight gain, etc.) are similar to those complained by normal pregnant women, diagnosis tends to be delayed. Therefore, it is an urgent task to find biomarkers that allow obstetricians and other doctors, who routinely treat pregnant women, to diagnose heart failure and cardiomyopathy at an early stage. In the study, we conducted a multicenter study to examine echocardiography and biomarker measurement during pregnancy and postpartum in women with risk factors for peripartum cardiomyopathy, such as preeclampsia and multiple pregnancies. The study results showed the usefulness of echocardiography and biomarker measurements and are currently in the process of being published.

研究分野：循環器内科学

キーワード：周産期心筋症 妊娠・出産 妊娠高血圧症候群 心不全 バイオマーカー

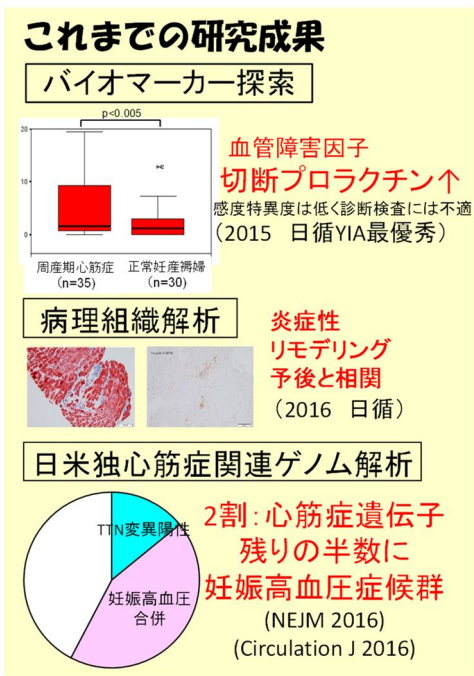
### 1. 研究開始当初の背景

未曾有の少子化と母体高齢化が進むわが国において、母子ともに安心安全な妊娠出産を実現する医療は極めて重要である。周産期心筋症（産褥性心筋症）は、心筋疾患既往のない健常女性が、妊娠中から産後にかけて心機能が低下し心不全を発症する、妊産婦間接死亡原因の上位疾患である。しかしながら、産科と循環器科の境界領域にある希少疾患のため、研究開始当初まで、臨床像のみならず疾患概念の周知すら不十分であった。また、周産期心筋症の心不全症状(息切れ・浮腫など)は、正常妊産婦も訴える症状に似ており、診断遅延による重症化を招いてきた。この問題を解決するため、研究班はこれまで一貫して、周産期心筋症の臨床医療や研究を行ってきた。まず2009年に、本邦初の周産期心筋症の全国調査紙研究を実施した（全国1,444の専門医療機関を対象、アンケート回収率73%）。その結果、本邦における本疾患の発症率(約1.5万分娩に1例)、危険因子(妊娠高血圧症候群など)、死亡率(4%)や、予後(慢性心不全化～30%、心機能正常化～60%)が明らかとなり、欧米における臨床像と類似していることを報告した(Kamiya C. et al. Circ J. 2011)。また、全体の4割にあたる妊娠高血圧症候群を先行発症している患者においては、高血圧診断から心筋症診断までの期間が長いほど、より重症であり(右図)、早期診断による予後改善効果が大いに見込まれる疾患と考えられた。そこで、診断遅延に陥りがちな本疾患を、早期診断できるような診療体制や検査の開発が重要と考えられた。



### 2. 研究の目的

本研究班は平成 22 年から、発症ベースで症例を登録する全国多施設共同研究(PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension Essential Research: PREACHER)を開始し、臨床データや病理組織、ゲノム検体集積している。成果として、血管障害因子である切断プロラクチンが患者群で有意に増加していること(右上図)、心筋組織炎症性リモデリングに關与するテネインC陽性例で心機能回復度が低いこと(右中図)を報告した。また、慢性期に心機能回復のない予後不良群において、亜急性期に炎症性因子である IL-6、テネインCが有意に増加していること、このような患者群では回復期に血管新生因子 VEGF の増加を認めることが判明した(H27-29 年度科研究)。除外診断される疾患のため、多様な病態が含まれる周産期心筋症の中で、急性期に強い炎症や血管障害を伴う症例が、より重篤な心筋障害を来していると推察される。ゲノム研究では、患者の2割に既知の心筋症関連遺伝子の変異を、残りの患者の6割に妊娠高血圧症候群の合併を発見し、米独での患者調査と共同発表した(右下図)。

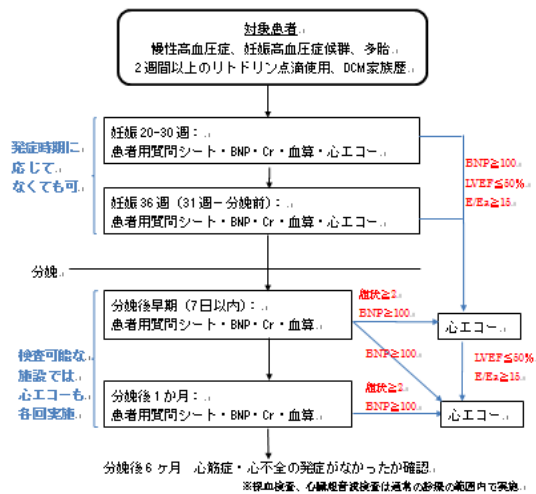


これらの成果から、周産期心筋症は「遺伝性心筋症や高血圧等を背景とし、妊娠出産産褥期の大規模な循環生理変動への心血管順応が炎症性変化や血管障害により妨げられて心不全を発症する疾患群」と捉えられる。つまり、遺伝要因を背景にした、生理的变化の異常や心血管の適応障

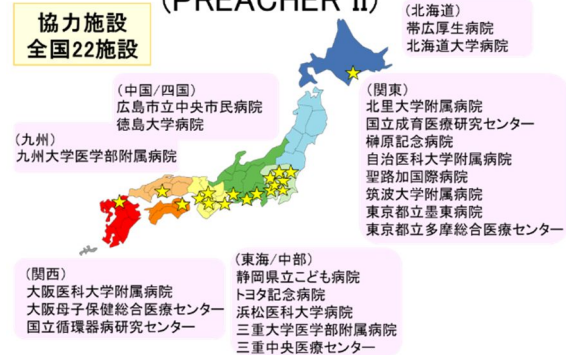
害を来す因子こそが、周産期心筋症の病態因子であるといえる。そこで本研究は、これまで行ってきた診断後研究の成果を踏まえ、次段階の取り組みとして、周産期心筋症の発症過程を捉え、生理的変化の異常や心血管の適応障害を来す因子の早期診断マーカーへの応用や病態解明を目指す。

### 3. 研究の方法

本研究の先行研究としての単施設研究では、周産期心筋症の危険因子である妊娠高血圧症候群、多胎、高齢妊娠を合併した妊産婦を対象に、妊娠 36 週に心不全マーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)測定と心エコー検査を施行し、BNP 100pg/ml、E/e' 15 がその後の心機能低下を予測する因子であった(近藤ら、産婦人科の実際、2014 年)。そこで本研究では、周産期心筋症の危険因子(妊娠高血圧症候群、多胎、2 週間以上の子宮収縮抑制剤の使用、拡張型心筋症の家族歴)を持つ妊産婦を対象に、心エコーやバイオマーカー測定の当該疾患の早期診断における有用性について検討する多施設共同研究(PREAHER II、UMIN 臨床試験 ID: UMIN000020345)を実施する。具体的なプロトコールを左下図に示す。最終的に、全国 21 施設の研究協力を得た(右下図)。



### 周産期心筋症早期診断法研究 (PREACHER II)



### 4. 研究成果

全国 22 施設の協力を得、研究計画通りに 2019 年 9 月末までに 555 例の登録を得、除外症例などを除いた後、解析可能な 521 例について詳細に検討した。被検者背景は、平均年齢 33.5 歳、初産婦 280 例、経産婦 241 例である。対象となった危険因子は、妊娠高血圧症候群 288 例、多胎妊娠 208 例、2 週間以上の子宮収縮抑制剤の使用 146 例、拡張型心筋症の家族歴 9 例であった(重複あり: 1 項目 431 例、2 項目 89 例、3 項目 1 例)。心スクリーニング検査において心不全症状が 2 つ以上当てはまる症例が 144 例、BNP 100pg/ml が 127 例、5% < 左室駆出率[LVEF] 50%が 8 例、E/e' 1 が 14 例(重複あり)であった。初回心スクリーニング検査において、すでに心筋症を発症(LVEF<45%)している症例はなかった。その後の心エコー検査の再検査により、心筋症発生率は約 1%で、危険因子を持つ妊産婦においては、決して稀な疾患では無いことが判明した。全例、心機能低下を診断する前の心スクリーニング検査において、軽度心機能低下(45% < 左室駆出率[LVEF] 50%)やバイオマーカーの異常高値を認めていた。周産期心筋症ハイリスク妊婦における、これら心スクリーニング検査の有効性が示唆される。現在、論文発表準備中である。(本研究は、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して実施した。)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 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	4. 巻 141 (7)
2. 論文標題 efficiency of Cardiac Natriuretic Peptide Signaling Promotes Peripartum Cardiomyopathy-Like Remodeling in the Mouse Heart	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 571-588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 268(9)
2. 論文標題 周産期心筋症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 711-714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 86 (1)
2. 論文標題 周産期心筋症と遺伝子異常	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 82-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Isogai T, Kamiya C	4. 巻 60(3)
2. 論文標題 Worldwide incidence of peripartum cardiomyopathy and overall maternal mortality.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 503-511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 25(7)
2. 論文標題 心不全と周産期心筋症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 村島温子監修 調剤と情報臨時増刊号	6. 最初と最後の頁 55-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 なし
2. 論文標題 3章循環器系の変化 周産期心筋症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 2019夏季増刊 母体・ペリネイタルケア胎児・新生児の生理と病態	6. 最初と最後の頁 49-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 望月宏樹、瀬口理、神谷千津子	4. 巻 26(9)
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 LISA	6. 最初と最後の頁 902-905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 5
2. 論文標題 周産期心筋症・産褥性心筋症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ	6. 最初と最後の頁 193-197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 4980
2. 論文標題 周産期（産褥性）心筋症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 週刊日本医事新報	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 -
2. 論文標題 周産期心筋症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 先端医療シリーズ50循環器疾患の最新医療	6. 最初と最後の頁 130-133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 23（13）
2. 論文標題 周産期心筋症の原因と適切な治療は？	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HEART VIEW	6. 最初と最後の頁 55-58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 19（2）
2. 論文標題 周産期心筋症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 心エコー	6. 最初と最後の頁 182-188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子、吉松淳	4. 巻 67 (1)
2. 論文標題 周産期心筋症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 266 (13)
2. 論文標題 周産期心筋症と心疾患合併妊娠 - 周産期心筋症の治療と心疾患合併妊娠の注意点	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1187-1191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 38 (11)
2. 論文標題 循環器疾患 (心疾患、血管疾患・高血圧、周産期心筋症)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 モダンフィジシャン	6. 最初と最後の頁 1145-1148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神谷千津子	4. 巻 268 (9)
2. 論文標題 周産期心筋症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 711-714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 循環器疾患患者の妊娠と出産
3. 学会等名 第84回日本循環器学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 周産期心筋症の早期診断検査と診断ガイドライン
3. 学会等名 第84回日本循環器学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 周産期心筋症 診療の手引き
3. 学会等名 第61回日本母性衛生学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 周産期心筋症と心エコー図
3. 学会等名 日本心エコー図学会第30回学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 周産期心筋症アップデート
3. 学会等名 第5回日本心筋症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 周産期心筋症の臨床
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 シンポジウム7.心疾患合併ハイリスク妊娠の管理
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 先天性心疾患女性と周産期の心不全
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群と周産期心筋症
3. 学会等名 第7回肺高血圧フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷千津子、吉松淳
2. 発表標題 周産期心筋症～多様性と共通性～
3. 学会等名 第4回日本心筋症研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 心疾患合併妊娠の現状と対処の実際
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 循環器疾患合併妊娠と分娩管理
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会第32回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 Special Lecture 心疾患合併妊娠
3. 学会等名 第20回イアンドナルド超音波講座
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 妊娠出産 ハイリスク症例への対応
3. 学会等名 第21回日本成人先天性心疾患学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 心血管疾患合併妊娠と長期予後
3. 学会等名 第12回日本性差医学・医療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 Anti-prolactin Therapy in Patients with Peripartum Cardiomyopathy: Results from PREACHER
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 Hot Topics in Peripartum Cardiomyopathy: Genetics and Disease-specific Treatment
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷千津子
2. 発表標題 Peripartum Cardiomyopathy: The Overview and Japanese Clinical Guideline
3. 学会等名 第83回日本循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計13件

1. 著者名 伊藤浩、山下武志編	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 492
3. 書名 循環器疾患最新の治療2020-2021（周産期（産褥）心筋症の章）	

1. 著者名 伊藤浩、渡辺弘之編	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 692
3. 書名 実践に生きる臨床心エコー図法（妊娠と合併症の章）	

1. 著者名 編集瀬尾由広、上嶋徳久	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メヂカルビュー	5. 総ページ数 296
3. 書名 ガイドラインに心エコーを生かす(周産期心筋症の章)	

1. 著者名 編集宇 伊藤浩、坂田泰史	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 848
3. 書名 臨床循環器学(E 周産期心筋症の章)	

1. 著者名 神谷千津子、他「周産期心筋症の手引き」厚生労働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	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 120
3. 書名 「周産期心筋症の手引き」	

1. 著者名 Ikeda T, Kamiya C, Editors	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 226
3. 書名 Maternal and Fetal Cardiovascular Disease	

1. 著者名 神谷千津子 小室一成編	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 210
3. 書名 新しい臨床を開拓するための分子循環器病学 「周産期心筋症の分子機序」	

1. 著者名 神谷千津子 安斉俊久編	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 222
3. 書名 実は知らない循環器希少疾患どう診る？どう対応する？「周産期心筋症」	

1. 著者名 神谷千津子 伊藤浩、山下武志編	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 500
3. 書名 循環器疾患最新の治療2020-2021「周産期（産褥）心筋症」	

1. 著者名 神谷千津子 編集 瀬尾由広、上嶋徳久	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メヂカルビュー	5. 総ページ数 296
3. 書名 ガイドラインにエコーを生かす「周産期心筋症」	

1. 著者名 厚生労働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	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 120
3. 書名 周産期心筋症診療の手引き	

1. 著者名 Ikeda T, Kamiya C, Editors	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 226
3. 書名 Maternal and Fetal Cardiovascular Disease	

1. 著者名 神谷千津子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 210
3. 書名 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	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>PREACHER2  <a href="https://www.ahit.co.jp/preacher2/">https://www.ahit.co.jp/preacher2/</a>  PREACHER2  <a href="https://www.ahit.co.jp/preacher2/">https://www.ahit.co.jp/preacher2/</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉松 淳  (Yoshimatsu Jun)  (20221674)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長    (84404)	
研究分担者	大谷 健太郎  (Otani Kentaro)  (50470191)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・上級 研究員   (84404)	
研究分担者	池田 智明  (Ikeda Tomoaki)  (80202894)	三重大学・医学系研究科・教授   (14101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関