

# 様式 C-19

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791559

研究課題名（和文）心不全モデル動物における妊娠・出産の影響と  
 $\beta$  ブロッカー治療有効性についての研究

研究課題名（英文）The effect of pregnancy and beta blockade on heart failure

研究代表者

神谷 千津子 (Kamiya Chizuko)

独立行政法人国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 医師

研究者番号：10551301

研究成果の概要（和文）：母体の高齢化や先天性医療技術の向上に伴い、循環器疾患合併妊娠は増加の一途であり、これら合併妊娠の病態を理解し、治療法を探索確立する研究は極めて重要かつ急務の課題である。本研究では、臨床・基礎の両面から妊娠分娩授乳と内服薬が母体・胎児予後に与える影響を検討した。結果、心疾患合併妊娠症例においては、分娩週数の平均が早く、児の平均出生体重も正常コントロールに比し低値であることが判明し、 $\beta$  遮断薬内服群では児の出生体重がより低い傾向にあった。

研究成果の概要（英文）：Increased maternal age and developed clinical technique especially in congenital heart disease cause the increased number of pregnancy complicated with cardiovascular disease. It is necessary to understand clinical condition and seek the best way to treat those patients. This study reviewed the effect of pregnancy and beta blockade on patients with heart disease by clinically and basically research. As a result, patients with heart disease delivered in earlier gestational weeks and had babies with less birth weights. This tendency was more obvious among patients with beta blockades.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：(1) 妊娠・分娩 (2) 循環器疾患 (3) 薬物治療 (4) 安全性

### 1. 研究開始当初の背景

母体の高齢化や先天性医療技術の向上に伴い、循環器疾患合併妊娠は増加の一途であり、これら合併妊娠の病態を理解し、治療法を探索確立する研究は極めて重要かつ急務の課題である。一部の病態では、母児予後も

悪く、母体死亡調査に国家レベルで取り組んでいる英国において、循環器疾患合併妊娠が母体間接死亡原因の第一位である。しかしながら、わが国の縦割り診療体制のもと、循環器疾患合併妊娠は産科と循環器科の境界領域に属し、これまであまり注目されてこず、

専門家もいない現状であった。

## 2. 研究の目的

本研究では、(1)臨床研究により妊娠分娩授乳と内服薬が母体・胎児予後に与える影響を後ろ向き、前向きに検討、(2)心不全モデル動物を用いた基礎的実験研究により、妊娠分娩授乳が、心機能や循環動態に与える影響について検討することである。

## 3. 研究の方法

### (1)臨床研究

①カルテベースにより、妊娠分娩授乳とβ遮断薬内服が循環器疾患合併母体・胎児予後に与える影響を後ろ向きに検討

②妊娠分娩授乳とβ遮断薬内服が循環器疾患合併母体・胎児予後に与える影響を、実際にβ遮断薬血中濃度、母乳中濃度、血清プロラクチン値などの検体検査の実施と合わせ、前向きに検討

### (2)基礎的実験研究

①心不全モデル動物を用い、妊娠分娩授乳が、母児予後に与える影響を検討

②心不全モデル動物を用い、妊娠分娩授乳が、母体心機能に与える影響を心エコー計測により検討

③心不全モデル動物を用い、妊娠中のβ遮断薬内服が母児予後に与える影響を検討

## 4. 研究成果

(1)①当院で分娩管理した循環器疾患合併1513妊娠(多胎妊娠除く)と正常単胎妊娠46例の検討から、合併妊娠症例においては、分娩週数の平均が早く、児の平均出生体重も正常コントロールに比し低値であることが判明した(表1)。

【表1】循環器疾患合併妊娠と正常妊娠予後

	循環器疾患 合併妊娠 (n=1513)	正常妊娠 (n=46)
分娩時平均年齢	30.6	31.8
経産歴		
1	867	30
2	580	14
3~	66	2
平均分娩週数	37.3	39.1
帝王切開(%)	23.3	15.2
出生児体重(g)	2627	2953

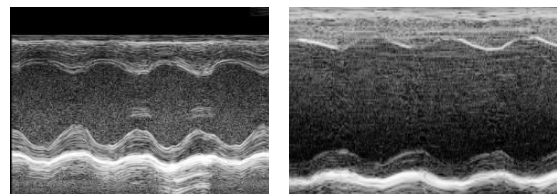
さらに、器質的心疾患のない不整脈合併妊娠症例で、β遮断薬内服群と非内服群の2群で検討

したところ、有意差は無いが、児の出生体重が内服群で低い傾向(2762g vs 2981g)にあった。また、循環器疾患合併母体においては、産褥期に、完全母乳授乳を行っている群では、非授乳群に比して、産褥3-6か月後のBNP(心不全マーカー)が高い傾向にあり、実際に産褥心機能悪化例で授乳停止により病態改善することが判明した。

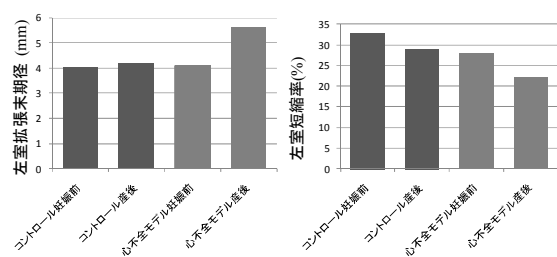
②β遮断薬内服妊産褥婦で、薬剤の胎盤移行率、母乳移行率を測定し、児の体重や心拍数などをフォローする臨床研究を2011年9月に国立循環器病研究センター心理委員会の承認を受け、開始した。対象はβ遮断薬内服中の妊娠女性30人と、その出生児。母体においては、妊娠34週~40週、分娩時、退院時、分娩後1か月において、体重・血圧・心拍数、内服内容のデータを収集し、血液中のβ遮断薬濃度を測定する。分娩前待機入院中と退院前については、β遮断薬血中濃度の日内変動測定を行い、薬物動態パラメーターを算出する。分娩時は、児娩出のタイミングで採血を行い、分娩前の日内変動と照合することにより、母体から児へのβ遮断薬移行度を求める。分娩後1か月時に、母乳授乳を行っている者においては、血中濃度測定と同時に母乳検体もいただき、分娩後の日内変動と照合することにより、母乳中へのβ遮断薬移行度を求める。採血検体は約2-3mlの採取を予定する。出生児においては臍帯静脈血中のβ遮断薬濃度、出生後血糖、出生時と1か月時の体重、心拍数を測定する。現在4症例で測定を行っている。

(2) ①コントロール・心不全モデルマウスの心機能を、心臓超音波検査により妊娠中・産褥期に時系列的に定量評価した。産後左室拡張末期径は拡大し、左室短縮率はより低下していた(図1、2)。

【図1】コントロールの左室M-mode像(左)と心不全モデルの産後左室M-mode像(右)



【図2】



②正常コントロールでは、β遮断薬投与群と非投与群で、出生児数、出生児の平均体重に差を

認めなかった。今後心不全モデルマウスで検討予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

1. 神谷千津子 「産褥心筋症と遺伝子診断」産婦人科の実際 2012 in press
2. 神谷千津子 「先天性心疾患の妊娠出産と注意点 (仮題)」心臓 44 (11) ;2012 11 月 in press
3. 神谷千津子 「妊娠中の心機能モニタリングー何を見るか、行うべき検査とその所見ー」月刊循環器 Vol.2 (8) :13-21,2012
4. K Niwa, T Ikeda, C Kamiya et al 「Guidelines for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women with Heart Disease (JCS 2010): digest version Circulation Journal 76(8):240-260,2012
5. 神谷千津子, 池田智明 「手術を受けていない成人先天性心疾患に対するエコー 妊娠・出産に対する心エコー」心エコー 13(3):260-265,2012
6. Chizuko A. Kamiya, Tadashi Iwamiya, Reiko Neki, et al. 「Outcome of Pregnancy and Effects on the Right Heart in Women with Repaired Tetralogy of Fallot」Circulation Journal 76(4):957-963,2012 (査読あり)
7. Katsuragi, A Omoto, C Kamiya, K Ueda, Y Sasaki, K Yamanaka, R Neki, J Yoshimatsu, K Niwa and T Ikeda 「Risk factors for maternal outcome in pregnancy complicated with dilated cardiomyopathy」Journal of Perinatology 32:170-175,2012
8. Chizuko A. Kamiya, Masafumi Kitakaze, Hatsue Ueda, et al. 「Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy between Complicated with and without Hypertensive Disorders ~Results from Japanese Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy~」Circulation Journal. 75(8) :1975-1981, 2011 (査読あり)
9. Shinji Katsuragi, Keiko Ueda, Reiko Neki, Chizuko Kamiya, et al. 「Pregnancy-Associated Aortic Dilatation or Dissection in Japanese Women With Marfan Syndrome」Circulation Journal 75(11):2545-51,2011 (査読あり)
10. 神谷千津子 「妊娠がハイリスクとなる先天性心疾患を教えて下さい 小児の診療のしかたーあなたの疑問に答えますー」小児内科 43(増刊号):648-51,2011

11. 神谷千津子 「吉田論文に対する Editorial Comment」心臓 43(8): 1095,2011

12. 神谷千津子 「心臓病患者の妊娠・分娩の際のリスク評価をどう行い管理するか ~The risk assessment and management for pregnant women complicated with heart diseases ~」Heart View 43 (8) :52-58,2011

13. 神谷千津子, 瀧原圭子 「周産期心筋症 (産褥心筋症)」総合臨床 59(8) : 1809-1814, 2010

14. 神谷千津子, 池田智明 「周産期における重要な循環器疾患ー周産期心筋症(産褥心筋症)ー」週刊日本医事新報 4497 : 50-54, 2010.

15. 神谷千津子, 池田智明 「成人先天性心疾患と妊娠・出産管理」心エコー 11(8): 818-824, 2010.

16. 神谷千津子 「先天性心疾患の妊娠出産の注意点」医学のあゆみ 232(7) :779-82,2010

17. 神谷千津子, 池田智明, 野々木宏, 「母体救急搬送~急性心不全~」臨床婦人科産科 64 (1) 38-42,2010

[学会発表] (計 12 件)

1. 神谷千津子 「A Stereotype Regarding Peripartum Cardiomyopathy Complicated with or without Hypertensive Disorders Should be Corrected: Results from Japanese Nationwide Survey」第 76 回日本循環器学会学術集会 3.16' /12 福岡
2. 神谷千津子 「妊娠中に体外循環を用いて大動脈置換術を施行した Marfan 症候群 3 例の検討 Three cases of hemiarach replacement under cardiopulmonary bypass during pregnancy with Marfan syndrome」第 14 回日本成人先天性心疾患学会 1/14' /12 東京
3. 神谷千津子 「二次性心筋症による心不全」シンポジスト (招待講演) 第 15 回日本心不全学会学術集会 10.13~15' /11
4. 神谷千津子 「A Stereotype Regarding Peripartum Cardiomyopathy Complicated with or without Hypertensive Disorders Should be Corrected」第 59 回日本心臓病学会学術集会 9.23' /11 神戸
5. 神谷千津子 「妊娠高血圧症候群が合併した周産期 (産褥) 心筋症患者の予後」第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 8.29' /11 大阪
6. 神谷千津子 「Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy between Complicated with and without Hypertensive Disorders」第 75 回日本循環器学会学術集会・総会 8.4' /11 横浜

7. Chizuko Kamiya 「Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy in Japan」 Society for Maternal-Fetal Medicine 31st Annual Meeting 2.12/' 11 San Francisco
8. Chizuko Kamiya 「Pregnancy session “40 year-old gravida with Eisenmenger syndrome and large ventricular septal defect (VSD)”」 (招待講演)  
The 3rd Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society 6.6' /10
9. 神谷千津子、桂木真司、根木玲子、山中薫、佐々木禎仁、上田恵子、池田智明  
「妊娠高血圧症候群を合併した周産期心筋症患者の予後の解析」第31回日本妊娠高血圧学会 10.16/' 10 東京
10. 池田智明、神谷千津子、大谷健太郎、徳留健、岸本一郎 「妊産婦と循環器疾患 ～心血管疾患合併妊娠、周産期（産褥）心筋症の up to date～」第58回日本心臓病学会学術集会 9.17/' 10 東京
11. Chizuko Kamiya 「40 year-old gravida with Eisenmenger and Peri-partum Management of Women with CHD」第46回日本小児循環器学会総会・学術集会 7.8/' 10 千葉
12. 神谷千津子 「我が国における周産期心筋症の実態」第62回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 4.23/' 10 東京  
〔図書〕 (計3件)
1. 村田雄二編、神谷千津子分担執筆 「合併症妊娠 改訂3版—第7章 心血管疾患—」メヂカ出版 94-133, 2011
2. 日本周産期・新生児医学会 教育・研修委員会編、神谷千津子分担執筆 「症例から学ぶ 周産期診療ワークブック—循環器疾患—」メジカルビュー社 2012
3. 高本真一編、神谷千津子分担執筆 「心臓外科 Knack & Pitfalls—産褥心筋症による心不全—」文光堂 2012

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

国立循環器病研究センターHP

妊娠・出産と心臓病

<http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/pamphlet/general/pamph45.html>

周産期心筋症

<http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/disease/peripartum-cardiomyopathy.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

神谷 千津子 (Kamiya Chizuko)

独立行政法人国立循環器病研究センター  
周産期・婦人科部・医師  
研究者番号：10551301

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

池田 智明 (Ikeda Tomoaki)

三重大学医学部 産科婦人科学教室  
教授

研究者番号：80202894

神谷 厚範 (Kamiya Atsunori)

独立行政法人国立循環器病研究センター  
循環動態制御部 室員

研究者番号：30324370