

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09112

研究課題名(和文) 妊娠高血圧症候群に合併した周産期心筋症の発症機序と血管障害性マーカーの探索研究

研究課題名(英文) Biomarker research of peripartum cardiomyopathy with hypertensive disorders in pregnancy

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・医師

研究者番号：10551301

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：周産期心筋症は、心筋症の既往のない妊産婦が、突然心不全を発症する原因不明の心筋症である。本研究班は、周産期心筋症の発症リスク因子(妊娠高血圧症候群、多胎妊娠、心筋症家族歴など)を持つ妊産婦を対象に、心機能や心不全マーカー測定を行い、心筋症の発症を前向きにとらえる多施設共同臨床研究を行い、ハイリスク妊婦における心筋症の発症率を同定した。また、周産期心筋症を発症した患者において、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ことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a rare but life-threatening cardiomyopathy which occurs in peripartum woman without a previous history of cardiomyopathy. The study has been examining pregnant women with risk factors of PPCM such as preeclampsia, multiple conception and family history of dilated cardiomyopathy. Inflammatory and angiogenic/antiangiogenic factors were measured in patients with PPCM.

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 心不全 妊娠高血圧症候群 バイオマーカー

### 1. 研究開始当初の背景

少子高齢化が深刻化する中で、母子ともに安全な妊娠出産を実現する医療は極めて重要である。周産期心筋症は、心筋症の既往のない妊産婦に突然発症する原因不明の心筋症・心不全である。これは健康な女性の妊娠出産を脅かす大きな問題であるが、産科と循環器科の境界にある疾患のため、産科医師にも循環器科医師にも疾患の存在や概念すら十分には周知されていない。また、周産期心筋症の心不全症状（息切れ・浮腫など）は、一見、正常妊産婦の症状に似ているため、診断の漏れや遅延が多く重症化を招いてきた。

本研究班はこれまで一貫して、周産期心筋症の臨床医療や臨床・基礎研究に取り組んできた。まず、国立循環器病研究センターの循環器 - 周産期複合医療として全国から多数の患者を受け入れ、また最新情報に基づく医療援助を行ってきた。さらに、本邦初の周産期心筋症の全国調査研究（平成 19～20 年の新規発症 102 例）を実施した。その結果、本疾患は、わが国においても欧米と同等の臨床像を示し、発症率（1～2 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%）で存在することがはじめて明らかとなった。また、最大危険因子である妊娠高血圧症候群を合併した患者では、高血圧の診断から心不全診断までの期間が長いほど、心不全診断時の心機能がより低下している傾向にあった。これは、診断遅延に陥りがちな、わが国の診断や治療体制を整えることが、疾患予後向上にとって非常に重要であることを示した。

### 2. 研究の目的

本研究は、これまで行ってきた、臨床疫学研究・モデル動物による周産期心筋症研究の次段階の取り組みとして、診断遅延に陥りがちな周産期心筋症の発症過程解明を目的とする。前段の全国調査研究では、診断後研究の

限界のため、周産期心筋症の発症過程は不明であった。また、心不全発症に先行する危険因子として、約半数の患者に妊娠高血圧症候群が併発していたが、妊娠高血圧症候群の病勢と心筋症の関わりを殆ど解析できなかった。

そこで本研究では、この 2 点を検証するため、(1) 妊娠高血圧症候群患者が周産期心筋症を発症する臨床過程を調べるための前向き臨床試験、および (2) 周産期心筋症における血管障害性診断バイオマーカー（ペプチドと microRNA 等）の網羅的探索を実施する。

周産期心筋症は、他に心機能低下を来たす原因を認めない場合に、除外診断される疾患のため、多様な病態が含まれ、病因研究の妨げとなってきた。本研究は、妊娠高血圧症候群を合併した周産期心筋症に焦点をあて、心筋症の発症を前向きに捉える。

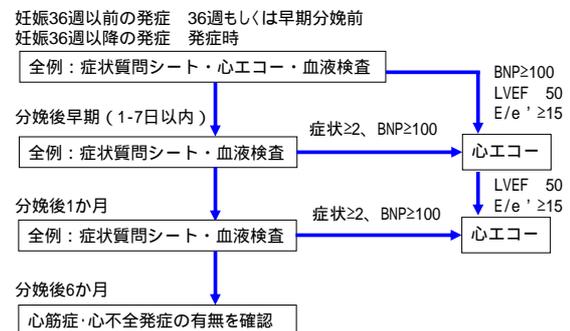
### 3. 研究の方法

(1) 妊娠高血圧症候群患者が周産期心筋症を発症する臨床過程を調べるための前向き臨床試験：妊娠高血圧症候群患者を対象とした大規模多施設共同研究を実施する。心機能の時間的変化を、妊娠産褥期に渡って追跡し、心筋症の発症率とその特徴を探索する（下図）

## 大規模多施設共同研究プロトコル

(H26.8月国立循環器病研究センター倫理委員会承認)

### 妊娠高血圧症候群



主要評価項目：研究対象における心筋症（LVEF 45%）の発症率  
副次的評価項目：発症者と非発症者のデータ検体比較

(2) 周産期心筋症における血管障害性診断バイオマーカーの網羅的探索：多施設共同研究

究の被検者検体を収集し、心筋症発症患者と、同背景で抽出した非発症患者、コントロールとしての正常妊産褥婦で、妊娠高血圧症候群の病態に関わると報告されている血管因子や周産期心筋症モデルマウス実験で報告されている血管因子などを測定し、心筋症発症との関連をみる。

#### 4. 研究成果

(1) 妊娠高血圧症候群患者が周産期心筋症を発症する臨床過程を調べるための前向き臨床試験：全国 19 病院の研究協力を得、平成 30 年 3 月 15 日現在、443 症例の検討を終えた。うち 4 例で周産期心筋症が診断され、1 人は心不全を合併した。ハイリスク妊婦においては、約 1 人/100 分娩の確率で心筋症を認め、その中から重症化(心不全合併)例が出てくるという結果を得ている。平成 31 年 9 月末を新規症例登録終了日とし、解析・結果報告を行う予定である。

(2) 周産期心筋症における血管障害性診断バイオマーカーの網羅的探索：血管新生因子、炎症マーカー、炎症性組織修復リモデリングマーカー等の測定解析を行い、慢性期心機能の回復・非回復症例で比較検討した。心機能非回復群において、亜急性期に炎症マーカー、炎症性組織修復リモデリングマーカーが有意に増加し、このような患者群では回復期に血管新生因子の増加を認めた(下図)。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た。

	心機能非回復群 (n=15)	心機能回復群 (n=33)
慢性期左室駆出率 (%)	39.4 ± 8.7	61.3 ± 5.6
診断2週後 血管新生因子		
診断3か月後 血管新生因子		
診断2週後 血管障害因子		
診断2週後 炎症因子		
診断2週後 炎症性組織リモデリング因子		
診断3か月後 炎症性組織リモデリング因子		

#### 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 13 件)

- 1) 神谷 千津子、吉松淳「周産期心筋症」産婦人科の実際 67(1); 1-5, 2018
- 2) 神谷 千津子「周産期心筋症」心エコー 19(2); 182-188, 2018
- 3) 神谷 千津子「周産期心筋症」成人病と生活習慣病 47(10); 1316-1321, 2017
- 4) 神谷 千津子「妊娠出産と心臓病～周産期(産褥性)心筋症を中心に考える～」進歩する心臓研究 - Tokyo Heart Journal - 68号; 24-30, 2017
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 神谷 千津子「心筋症」周産期医学 46(10); 1241-1244, 2016
- 8) Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazarotto 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
- 9) 神谷 千津子「母性内科の最前線 循環器疾患合併妊娠のリスクと診療の実際」週刊医学のあゆみ 256(3); 219-224, 2016
- 10) 神谷 千津子「久馬論文に対する Editorial Comment」心臓; 48(2)159, 2016
- 11) Kamiya C, Yoshimatsu J「Editorial: How do genetic components play a role in

- peripartum cardiomyopathy?」Journal of Cardiology Cases;12(4);104-105,2016
- 12) 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
- 13) Kamiya C「Peripartum Cardiomyopathy From a Genetic Perspective」Circulation Journal,80(8);1684-1688,2016

〔学会発表〕(計 12件)

- 1) 神谷 千津子「Subsequent Pregnancies in Women with a Prior History of Peripartum Cardiomyopathy」第82回日本循環器学会学術集会・総会 3.25./ '18 大阪
- 2) Chizuko Kamiya「Subsequent Pregnancies in Japanese Women with a Prior History of Peripartum Cardiomyopathy」The 5th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy 2.24/ '18 Italy Boligna
- 3) 神谷 千津子「周産期心筋症の病態・治療」シンポジウム座長 第21回日本心不全学会学術集会 10.13./ '17 秋田
- 4) 神谷 千津子「Peripartum Cardiomyopathy」第65回日本心臓病学会学術集会 日本心臓病学会・日本小児循環器学会ジョイントシンポジウム 9.29./ '17 大阪
- 5) 神谷 千津子「周産期心筋症と拡張型心筋症」日本心エコー図学会第28回学術集会 シンポジウム~妊娠をめぐる問題点:心血管エコー法を診療に生かす~座長 4.22/ '17 愛知
- 6) 神谷 千津子「周産期心筋症における抗プロラクチン療法と心機能予後:全国他施設前向き共同研究途中経過報告」CVMW2015 心血管代謝週間 第37回心筋生検研究会 12.11/ '15 神戸
- 1) 神谷 千津子「妊娠高血圧症候群における心血管パラメーターの変化」第36回日本妊娠高血圧学会学術集会 9.11/ '15 北海道
- 2) 神谷 千津子「周産期心筋症の最新知見~病因から治療まで~」第8回 Sapporo Metabolic & CV Forum 11.26/ '15 札幌
- 3) 神谷 千津子「周産期心筋症における抗プロラクチン療法の有効性について:全国多施設向き共同研究途中経過報告」第1回日本心筋症研究会 東京 7.4/ '15
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 神谷 千津子「周産期(産褥性)心筋症の次回妊娠予後の検討」第69回日本産科婦人科学会学術講演会 4.15/ '17 広島
- 11) 神谷 千津子「Effects of Anti-prolactin Therapy and Prolactin Fragment Values in Patients with

Peripartum Cardiomyopathy ~ Results  
From a Nationwide Prospective Study on  
Peripartum Cardiomyopathy in Japan ~  
第 79 回日本循環器学会総会・学術集会  
2015 年 4 月 大阪

- 12) 神谷 千津子 「Pregnancy and Delivery  
in Cardiac Disease Preconceptional  
Counselling for Women with Heart  
Disease the Importance of an  
Approach by a Multidisciplinary  
Team 」第 79 回日本循環器学会総会・  
学術集会 2015 年 4 月 大阪

〔図書〕(計 3 件)

- 1) 神谷 千津子 「3. 妊産婦の心血管疾患」  
母体救命アドバンスガイドブック  
J-MELS 公認講習会アドバンスコーステキ  
スト へるす出版 273-280, 2017
- 2) 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
- 3) 神谷 千津子 「Q38 周産期心筋症と診断  
されました。治療と予後について解説  
してください」産科診療 Q&A 板倉敦夫編  
著 中外医学社 2015

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

周産期心筋症レジストリ研究(PREACHER)

<http://周産期心筋症.com>

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/cvinfo/pamphlet/general/pamph45.html>

周産期心筋症ハイリスク妊娠における心不  
全スクリーニング研究(PREACHER II)

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

神谷 千津子 (Chizuko A. Kamiya)  
国立研究開発法人国立循環器病研究セン  
ター・病院・医師  
研究者番号：10551301

### (2) 研究分担者

池田 智明 (Ikeda Tomoaki)  
三重大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：80202894

神谷 厚範 (Atsunori Kamiya)  
国立研究開発法人国立循環器病研究セン  
ター研究所・室長  
研究者番号：30324370

大谷 健太郎 (Kentarou Otani)  
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  
研究者番号：50470191

### (3) 連携研究者

中岡 良和 (Yoshikazu Nakaoka)  
国立研究開発法人国立循環器病研究セン  
ター研究所・部長  
研究者番号：90393214

植田 初江 (Hatsue Ueda)  
国立研究開発法人国立循環器病研究セン  
ター・病院・部長  
研究者番号：40522983

大郷 恵子 (Keiko Ogo)  
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：30601827

### (4) 研究協力者

石津 智子 (Tomoko Ishizu) 筑波大学・  
循環器内科

井上 典子(Noriko Inoue)国立研究開発法人  
国立循環器病研究センター病院

上野 尚子(Naoko Ueno)広島市立広島市民  
病院・産科・婦人科

江口 和男(Kazuo Eguchi)羽生総合病院・  
循環器内科

小口 秀紀(Hidenori Oguchi)トヨタ記念  
病院 副院長

加地 剛(Takashi Kaji)徳島大学病院・産  
婦人科

桂木 真司(Shinji Katsuragi)榊原記念病  
院・産婦人科

川松 直人(Naoto Kawamatsu)聖路加国  
際病院・心血管センター

城戸 咲(Saki Kido)九州大学病院・産科・  
婦人科、

小坂橋 俊美(Toshimi Koitabashi)北里大  
学病院・循環器内科

小山 雅之(Masayuki Koyama)札幌医科  
大学附属病院・循環器・腎臓・代謝内分泌内  
科

鈴木 一有(Kazunao Suzuki)浜松医科大  
学医学部附属病院・周産母子センター

大門 篤史(Atsushi Daimon)大阪医科大学  
附属病院・産科・生殖医学科

西口 富三(Tomizou Nishiguchi)静岡県立  
こども病院・副院長

福島 康江(Yasue Fukushima)国立研究開  
発法人国立循環器病研究センター研究所

三戸 麻子(Asako Mito)国立研究開発法人  
国立成育医療研究センター・周産期・母子診  
療センター母性内科

和田 芳直(Yoshinao Wada)大阪母子医療  
センター・母性内科