

単胎妊娠と双胎妊娠における水代謝に関する研究

学位論文内容の要旨

【背景と目的】妊娠による生理的な体液量の変化として 6.0~8.0%の増加がみられるが、そのうち 4.0~6.0%は細胞外液であり、これはアルドステロンやエストロゲンが妊娠初期に急速に増加することなどによると考えられている。妊娠高血圧症候群 (pregnancy induced hypertension, 以下 PIH) は、妊娠後半期に高血圧を呈する症候群で約 6%の妊婦に合併する。しばしば高度蛋白尿や全身浮腫を伴い、胎児発育不全や常位胎盤早期剥離、HELLP 症候群、子癇などの重篤な周産期合併症を合併する。病態として胎盤由来の液性因子による血管内皮障害と血管透過性の亢進、循環血漿量減少を認める。循環血漿量が減少すると、口渴による水分摂取増加や尿量減少により循環血漿量が保たれるように調整されるが、妊娠女性では、このような調節機構が、適切に機能せず、循環血漿量減少が急速に進行することがある。多胎は単胎と較べ生理的な循環血漿量増加が大きく、PIH の発症率は単胎よりも高い。単胎よりも妊娠高血圧を示さずに HELLP 症候群や子癇などの合併症をおこしやすい。このような観察は、PIH やその合併症、多胎妊娠における諸問題の多くが、水代謝にかかわる諸因子と密接に関わっていることを示唆している。妊娠中の水代謝にかかわる主たる因子として、抗利尿ホルモンと抗利尿ホルモン分解酵素およびレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系などが挙げられるが、本研究では、単胎妊娠と双胎妊娠のそれらを網羅的に測定し比較することにより、また PIH を発症した単胎妊婦のそれらと比較することにより、双胎妊娠における水代謝の特徴を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2009年8月から2011年8月までの間に当院で分娩管理を行った妊婦 560 名のうち、本研究への協力に関して文書により同意が得られた 161 例を対象とした。本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を受け (承認番号 009-0006)、検体採取はすべて北海道大学病院で行った。検体採取は第 2 三半期(妊娠 23 週~妊娠 27 週)と第 3 三半期(妊娠 31 週~妊娠 37 週)、分娩時、産後 3 日目と産後 7 日目、産後 1 か月の計 6 回とした。測定項目は血漿 ADH 濃度、血清 P-LAP 活性、血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン濃度(PAC)、血漿浸透圧、尿浸透圧、ヒト絨毛性ゴナドトロピン濃度(hCG) の計 7 項目を測定した。

【結果】血漿 ADH 濃度は、第 2 三半期において単胎血圧正常群 1.13 ± 0.50 pg/ml に対して双胎血圧正常群で 0.73 ± 0.22 pg/ml と有意に低かった。分娩後はいずれの群でも上昇し、非妊娠時レベルと推測されるレベルに復した。血清 P-LAP 活性は、第 2 三半期において単胎血圧正常群 283 ± 108 IU/L に対して双胎血圧正常群で 525 ± 213 IU/L、第 3 三半期において単胎血圧正常群 851 ± 350 IU/L に対して双胎血圧正常群で 1429 ± 422 IU/L と双胎血圧正常群で有意に高かった。単胎 PIH 群では、第 2 三半期に 251 ± 141 IU/L、第 3 三半期に 683 ± 93 IU/L といずれも単胎血圧正常群よりも低い傾向を示したが有意な差はみられなかった。一方、血清 P-LAP 活性 (分娩時) /胎盤重量比は、双胎血圧正常群 1.39 ± 0.66 IU/L/g、単胎 PIH 群 1.22 ± 0.57 IU/L/g、単胎血圧正常群 1.59 ± 0.62 IU/L/g と有意差を認めなかった。PRA は単胎血圧正常群では第 2 三半期 7.8 ± 3.6 ng/ml/h、第 3 三半期 7.1 ± 4.1 ng/ml/h であったのに対し、双胎血圧正常群は第 2 三半期 11.3 ± 5.5 ng/ml/h、第 3 三半期 4.1 ± 2.8

ng/ml/h と第2・第3三半期の間に有意な低下を認めた。単胎 PIH 群では第2三半期 4.5 ± 2.8 ng/ml/h、第3三半期 2.4 ± 1.5 ng/ml/h と有意に低い値を示した。PAC は、単胎血圧正常群で第2三半期 424 ± 231 pg/ml、第3三半期 662 ± 359 pg/ml と有意に増加したのに対して、双胎血圧正常群では第2三半期 712 ± 392 pg/ml、第3三半期 467 ± 256 pg/ml と有意に減少し、単胎血圧正常群とは反対の動きを示した。単胎 PIH 群では、第2三半期 362 ± 303 pg/ml、第3三半期 456 ± 505 pg/ml といずれも低い値を示した。PAC/PRA 比は、第2三半期において、単胎血圧正常群 $60.2 \pm 29.5 \times 10^{-3}/h$ 、単胎 PIH 群 $91.2 \pm 27.8 \times 10^{-3}/h$ 、第3三半期において、単胎血圧正常群 $108.5 \pm 49.5 \times 10^{-3}/h$ 、単胎 PIH 群 $180.4 \pm 116.7 \times 10^{-3}/h$ と単胎 PIH 群で有意に高値であった。双胎血圧正常群では、第2三半期 $67.4 \pm 24.6 \times 10^{-3}/h$ 、第3三半期 $146.3 \pm 125.6 \times 10^{-3}/h$ と第3三半期において単胎血圧正常群よりやや高い傾向を示した。血漿浸透圧は群間ではいずれも有意差を認めなかった。3群ともに第2三半期と較べ、産後3日目以降、有意に高値を示した。尿浸透圧は第2三半期における単胎血圧正常群と双胎血圧正常群の2群間では、双胎血圧正常群で有意に低かった($p=0.02, t$ -検定)。hCG は第2三半期で、単胎血圧正常群 25482 ± 21617 IU/L、双胎血圧正常群 65942 ± 57314 IU/L、第3三半期で、単胎血圧正常群 35261 ± 31049 IU/L、双胎血圧正常群 95510 ± 66511 IU/L といずれも双胎血圧正常群で有意に高い値を示した。単胎 PIH 群についても、第2三半期 47421 ± 35291 IU/L、第3三半期 81353 ± 42668 IU/L と単胎血圧正常群より有意に高い値を示した。

【考察】妊娠第2三半期の血漿 ADH 濃度は、双胎妊娠では単胎妊娠よりも低いことが判明した。このことは双胎 P-LAP 活性高値を反映したものである可能性がある。双胎妊婦は単胎妊婦に比し、より低張尿を排泄している可能性が示唆された。妊娠中の ADH は非妊娠自に比し低下していることが示唆された。単胎 PIH では単胎正常群に比して有意に低置の PRA と PAC の低値傾向が認められた。また、正常単胎妊娠では第2三半期から第3三半期にかけて PAC の顕著な増加が認められたが双胎では反対の現象(顕著な減少)が認められた。PRA に関しては正常単胎群では不変であったが、双胎では顕著な減少が認められた。双胎第2三半期での PAC 高値はより大きな循環血液量保持という観点から合目的な挙動である可能性があり、第2三半期から第3三半期にかけての双胎での PAC、PRA ならびに PAC/PRA 比の挙動は高血圧がないにもかかわらず単胎 PIH 群のそれとほぼ一致するものであった。PIH や双胎で観察された hCG 高値は水代謝に悪影響を及ぼしている可能性が示唆された。分娩時における PAC/PRA 比は単胎、双胎ともに血中 AT 活性と負の相関を示し、AT 活性値は循環血漿量減少を反映している可能性が示唆された。

【結論】本研究全体より以下の新知見が得られた。①双胎妊娠の血清 P-LAP 活性は第2三半期、第3三半期ともに単胎妊娠よりも高い。②双胎妊娠の第2三半期では血漿 ADH 濃度は単胎妊娠よりも低い。③双胎妊娠の第2三半期には PAC 及び PRA が単胎妊娠よりも高値であるが、第3三半期には減少し、PIH 症例と同様に単胎妊娠よりも低値となる。④双胎妊娠の第3三半期には、PAC/PRA 比が単胎妊娠の血圧正常症例に比べて高くなる傾向が見られたが、このことは PIH 症例における PAC/PRA 比高値と類似している。⑤双胎妊娠の第2三半期では単胎に比して低浸透圧尿を排泄している可能性がある。⑥胎盤単位重量当たりの血清 hCG 濃度は単胎 PIH 群ならびに双胎正常群で正常単胎群に比し高値である。⑦分娩時における PAC/PRA 比は血中 AT 活性と負の相関を示す。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 野々村 克 也
副 査 教 授 水 上 尚 典
副 査 教 授 松 居 喜 郎
副 査 教 授 櫻 木 範 明

学位論文題名

単胎妊娠と双胎妊娠における水代謝に関する研究

本研究では、妊娠中の水代謝にかかわる抗利尿ホルモン (ADH)、抗利尿ホルモン分解酵素 (胎盤性胎盤性ロイシンアミノペプチダーゼ、以下 P-LAP)、血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン濃度 (PAC)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン濃度 (hCG)、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (NT-proBNP)、血漿浸透圧、ならびに尿浸透圧を網羅的に測定し双胎妊娠のそれらを単胎妊娠 (正常単胎妊婦ならびに妊娠高血圧症候群発症妊婦) のそれらと比較することにより、双胎妊娠における水代謝の特徴を明らかにすることを目的とした。

2009 年 8 月から 2011 年 8 月までの間に北大病院で分娩管理が行われた妊婦 560 名のうち、本研究への協力に関して文書により同意が得られた 161 名を対象として本研究は実施された。血液ならびに尿検体は妊娠第 2 三半期 (妊娠 23 週～妊娠 27 週)、第 3 三半期 (妊娠 31 週～妊娠 37 週)、分娩時、産後 3 日目、産後 7 日目、ならびに産後 1 か月の計 6 回採取された。161 名は高血圧発症の有無と胎児数により単胎血圧正常群、単胎妊娠高血圧症候群 (PIH) 群、ならびに双胎血圧正常群の 3 群に分けて比較検討された。本研究結果は以下のことを明らかにした。双胎妊娠の血清 P-LAP 活性と血清 hCG 濃度は第 2 三半期、第 3 三半期ともに単胎妊娠よりも高い。単胎 PIH 群での血清 P-LAP 活性は正常単胎群に比し低い、血清 hCG 濃度はむしろ高い。双胎妊娠の第 2 三半期では血漿 ADH 濃度は単胎妊娠よりも低い。双胎妊娠の第 2 三半期には PAC 及び PRA が単胎妊娠よりも高値であるが、第 3 三半期には減少し、PIH 症例と同様に単胎妊娠よりも低値となる。双胎妊娠の第 3 三半期には、PAC/PRA 比が単胎妊娠の血圧正常症例に比べて高くなる傾向がある。双胎妊娠の第 2 三半期では単胎に比して低浸透圧尿を排泄していること。胎盤単位重量当たりの血清 hCG 濃度は単胎 PIH 群ならびに双胎正常群で正常単胎群に比し高値であること。分娩時における PAC/PRA 比は血中アンチトロンビン活性と負の相関を示すこと。NT-proBNP はいずれの 3 群でも産褥期には高値となるが、妊娠中は PIH 群でのみ妊娠第 2 三半期、ならびに第 3

三半期に高値であること。

審査において、副査 松井教授から PRA が妊娠高血圧症候群で低値となる原因について質問があり、現在のところ PRA が妊娠高血圧症候群で低値となる原因(トリガー)については不明である回答した。副査 櫻木教授から妊娠高血圧症候群において、同じ胎盤から産生される P-LAP と hCG がなぜ P-LAP は低く、hCG は高値となるのかという質問があり、P-LAP は胎盤の重量依存性に増加するので双胎で高く、PIH 胎盤は正常妊娠に比して小さいため低値となるのでは、また hCG は胎盤が低酸素状態にさらされると分泌が亢進すると報告されており、妊娠高血圧症候群では循環血液量減少に由来する低酸素状態があるので、高値を示すのではないかと回答した。また、今回の研究で双胎妊娠において HELLP 症候群や妊娠高血圧症候群を発症しやすい原因の解明は出来たのかという質問があり P-LAP が循環血液量バランスを負の方向へ向かわせやすいことを考えると双胎妊娠において P-LAP は HELLP 症候群や妊娠高血圧症候群を発症または増悪させる因子となりうるかと回答した。また、副査 水上教授から水の再吸収の抑制因子となる P-LAP と水の再吸収の促進因子となる hCG について、それらの比と尿浸透圧の相関を調べたのかという質問があり、それはまだ検討していないと回答した。また、今回の研究で高血圧出現前の循環血液量減少や血圧上昇を予測するマーカーを突きとめることが出来たのかと言う質問があり、PAC や PRA は有効なマーカーとなりうる可能性があるが、さらに鋭敏なマーカーを検討する必要があると回答した。主査 野々村教授から PIH ならびに双胎妊娠におけるカテコラミンの役割について、今後の治療方法開発に関するに質問があった。妊娠高血圧症候群では交感神経系有意となっていること、現状では妊娠高血圧症候群における循環血液量減少に対する治療法は輸液のみであるが、輸液は浮腫増大につながるため、妊娠継続延長には有効とはいっていないと回答した。

申請者による研究成果は、双胎妊娠における水代謝の一端を明らかにするものであり、今後の双胎妊娠における循環血液量不足原因解明に資することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。