HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	妊娠中の血小板機能の変化と母体循環の変化についての病態生理学的研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	馬詰, 武
Description	配架番号：2280
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12539号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65989
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Umazume_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏名　馬　詰　武

学位論文題名

妊娠中の血小板機能の変化と母体循環の変化についての病態生理学的研究
（Pathophysiological Changes in Platelet Function and Morphofunctional Cardiac Changes in Pregnant Women）

【背景と目的】周産期心筋症(peripartum cardiomyopathy：PPCM) は、心疾患既往のない妊婦が妊娠中期以降～産後にかけて突然の心不全をきたす、妊産婦死亡の一大原因疾患である。しかし、発症頻度は妊婦の 0.03–0.3%と稀な疾患であるため広く認知されていないことや、周産期には心不全様の症状が頻繁に認められることから、臨床症状や妊婦の訴えのみから PPCM ハイリスク群を抽出することは困難である。そこで、本研究は PPCM 高リスク妊婦を予知可能なバイオマーカーについて検討することを目的とした。第一章では正常妊娠における心エコー指標とバイオマーカーの基準値の策定を目的とし、第二章では、Hypertensive disorder of pregnancy(HDP)における心形態・機能とバイオマーカーの変化を正常妊娠と比較を、第三章では双胎妊娠と単胎妊娠における心形態・機能とバイオマーカーの変化を検討することを目的とした。第四章では、帝王切開と経腟分娩が心臓にどのような影響を与えるかについて検討し、第五章では PPCM のハイリスク群をバイオマーカーで抽出する方法につき検討することを目的とした。

【対象と方法】2014 年 4 月～2016 年 3 月の間に北海道大学病院で分娩した妊婦のうち、本臨床研究に参加したのは単胎妊娠が 151 名、双胎妊娠が 41 名であった。検査時期は妊娠初期 (妊娠 12 週前後)、妊娠中期 (妊娠 24 週前後)、妊娠後期 (妊娠 36 週前後)、産後早期 (産後 3 日前後)、産後 1 ヶ月 、産後 3 ヶ月とし、心エコー検査と採血を同時に行った。

【結果】【第一章：健常妊婦の心形態・機能の変化とバイオマーカー】本研究に参加した単胎妊娠のうち正常妊婦 73 名を対象とした。左室拡張末期径(LVDd)、中隔厚、左室後壁厚、左房容積、そして心拍出量は妊娠週数が進むにつれて増加し産後早期に最大値となり、容量負荷と左室肥大傾向を認めた。後期に、僧帽弁輪拡張早期運動速度(e')は低下しており左室弛緩能が低下すると示唆された。高感度トロポニン I (hs-TnI), 脳性ヒトナトリウム利尿ペプチド (BNP), N 末端プロ BNP (NT-proBNP)といった心筋マーカーは産後早期に最大となり、産後早期に最大となる容量負荷と分娩による心負荷が心筋障害を引き起こしていることが示唆された。hs-TnI は LVDd, 左室心筋重量係数 (LVMpI)と、BNP は左房容積係数 (LAVpI)と、推定糸球体濾過量 (eGFR)は e'と最もよく相関した。【第二章 HDP における心形態･機能とバイオマーカーの変化】健常妊婦(NCP)73 名と HDP24 名を対象とした。HDP では NCP より LVMpI が増大し、これに伴い e'も減少し左室弛緩能が低下していることが確認された。下大静脈径 (IVCD)と LAVpI は HDP で NCP よりも増加し、SVR も高値であった。これは HDP で末梢の血液が中心部へ移動する (central fluid shift：CFS) がおきているためと考えられた。CFS は妊娠中期と後期に HDP で高頻度に生じることが確認された。【第三章：双胎妊娠の心形態・機能の変化とバイオマーカー】正常単胎妊娠 44 名と正

常双胎妊娠 22 名を対象とした。妊娠中の体重増加、後期の LAVpI は双胎妊婦で大きかった。また、BNP は双胎の分娩前後で単胎より高値を示し、単胎妊娠に比べて循環血液量が増加していると考えられた。【第四章：分娩様式が心形態・機能に与える影響】経腟分娩群 28 名、帝王切開群 40 名を対象とした。産後早期に帝王切開群が経腟分娩群よりも LAVpI、BNP が高く、帝王切開群の方が産後早期の容量負荷が強いと考えられた。hs-TnI は産後早期に経腟分娩群で上昇し、心筋障害が生じていることが示唆された。これは、陣痛による断続的な前・後負荷の上昇が心筋細胞にダメージを加えるためと考えられた。【第五章　周産期の母体心不全発症高リスク群の新しいスクリーニング法】128 名の単胎妊娠、34 名の双胎妊娠、合計 162 名の合計 716 データセットを解析した。左室拡大、左房拡大、左室肥大、左室収縮能低下、左室拡張能低下の 5 所見を Early Sign of Abnormalities on echocardiography：ESA と定義しこれが妊娠中の心形態・機能の異常と定義した。ESA を 2 つ以上呈する状態を検出する精度について ROC を作成して検討した結果、ROC の曲線下面積は hs-TnI で 0.796、NT-proBNP で 0.772 であった。ROC から求めたカットオフ値 (hs-TnI：2.1pg/mL, NT-proBNP：88pg/mL) を用いると陰性的中率がともに 97%であった。

【考察】本研究で日本人の妊娠中の心エコー指標とバイオマーカーの基準値を策定した。妊娠中、産後で容量負荷が最大となるのはこれまでは妊娠後期と考えられていたが、実は産後早期に最大となることが確認された。すでに産後に心不全の頻度は上昇することはすでに知られており、今回の研究でその原因が明らかとなった。そして hs-TnI は LVDd, LAVpI, LVMpI と正の相関を示し、BNP は LAVpI と正の相関を示し、妊婦の心形態は BNP のみならず hs-TnI でも評価可能なことが示唆された。HDP では妊娠後期に SVR の上昇と LAVpI の拡大を伴った IVCD の拡大を認め、血液が末梢から体幹部へ移動する Central fluid shift がおきることが認められた。これは、HDP では循環血液量が正常妊娠に比べて 20%減少しているにもかかわらず肺水腫、心不全が高頻度である理由の一つと考えられた。双胎では LAVpI で示される容量負荷が大きく BNP も高いが、下大静脈は増大子宮による圧迫のため細いことが確認された。経腟分娩では帝王切開よりも産後の容量負荷は小さいが、微小な心筋障害が生じていることが確認され、陣痛による長時間にわたる前後負荷の断続的な増強が心筋細胞障害の原因となると推測された。

【結論】妊娠中、産後の容量負荷は妊娠後期ではなく産後 1 週間以内に最大となることが確認された。HDP では Central fluid shift がおき、また弛緩能の指標である e'が低下することが示唆された。双胎では単胎に比べ容量負荷が大きく、また経腟分娩では帝王切開よりも産後の容量負荷は小さいが、微小な心筋障害が生じていることが確認された。そして、妊娠中、産後の心形態・機能の異常は hs-TnI と BNP/NT-proBNP とで評価することが望ましいと考えられた。

【妊娠中の血小板機能】全自動総合血液学的分析装置：CELL-DYN Sapphire を用いてクエン酸ナトリウム採血管中の全血で時間経過とともに生じる血小板凝集塊（platelet aggregates : PA）数を測定した。PA 数は平均血小板容積と正相関し、血小板機能を反映した。妊娠中の血小板機能は非妊娠婦人に比べて初期に抑制されること、双胎妊娠では中期に血小板機能の抑制が解除されるのに対し、単胎妊娠では後期に解除されることが確認された。