HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	羊水中BNP濃度に影響する周産期因子についての検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	卯月, ゆたか
Description	配架番号：2362
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12983号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70386
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yutaka_Uzuki_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　　卯月　ゆたか

主査　教授　安斉　俊久
審査担当者　副査　教授　松居　喜郎
副査　教授　丸藤　哲
副査　教授　南須原　康行

学 位 論 文 題 名

羊水中 BNP 濃度に影響する周産期因子についての検討
(Study on perinatal factors influencing BNP levels in amniotic fluid)

胎児治療の適応や適切な分娩時期を決定するために、早産のリスクと胎児心不全を秤にかけて判断する際に、胎児心機能を評価するためのパラメータが不足している。臍帯血のB型ナトリウム利尿ペプチド(B-type natriuretic peptide, BNP)は胎児心不全のマーカーとなることが報告されているが胎児期に臍帯血を採取するのは侵襲が大きい。羊水の大部分は胎児尿であり尿中 BNP と血中 BNP が相関すること、臍帯血 BNP と羊水 BNP が相関することが分かっており、羊水 BNP 濃度を胎児心不全の指標として利用することを考えた。様々な因子が羊水 BNP を上昇させることが予想されるが、今回、高い羊水 BNP と関連する周産期因子を多変量解析したところ、短い妊娠週数、男児、生後の血圧が抽出された。妊娠 34 週から 38 週の羊水 BNP の正常値を設定することができ、この週数については羊水 BNP を測定することで胎児の心負荷を評価できる可能性があるなどの発表があった。

審査にあたり、副査の南須原康行教授から、１）妊娠週数の決定方法・正確性について、２）BNP は容量負荷・圧負荷のどちらで上昇するのか、心不全の種類によって変化はあるのか、３）臨床への応用について質問があった。申請者は、１）妊娠週数は最終月経と胎児エコーの体格から決定しており、妊娠してからの初診が極端に遅いと妊娠週数の決定が不正確になる。今回の解析では極端に初診が遅かったケースはなく、妊娠週数は正確だと考えている。２）BNP は容量負荷・圧負荷のどちらでも上昇するが、今回の研究では胎児心不全の原因については言及していない。３）子宮内感染症のために早産となる可能性がある時に羊水検査を施行する場合があり、その際に羊水 BNP を測定することが可能であると回答があった。

副査の丸藤哲教授から、１）生後の低血圧と胎児心不全の関係について、２）周産期因子の一つである双胎間輸血症候群はなぜ因子として残らないのかと質問があり，これに対して、１）胎児の心不全徴候は胎児心エコー等で判断可能で、胎児心不全は生後の低血圧に直結する。２）元々双胎間輸血症候群には重症度があり今回はその重症度については言及しておらず、双胎間輸血症候群の有無で検討しているため、羊水 BNP を上昇させる因子として残らなかった可能性があると回答があった。

副査の松居喜郎教授から１）胎児心不全の定義について、２）羊水 BNP データの外れ値の症例について、３）母体 BNP と羊水 BNP の関連の有無についての質問があった。これに対し、１）胎児心不全については胎児心エコー所見等から判断している。２）羊水 BNP 値が極端に高かった症例については、妊娠 24 週で母体妊娠高血圧症のために胎児発育不全となって 260g で出生した児で、母体の妊娠高血圧症の悪化があり、胎児エコー・胎児心拍数図の所見から胎児心不全と判断して娩出となった。生育限界未満の体重で蘇生処置は困難と判断され生後間も無く亡くなられた症例である。３）複数の文献で母体 BNP と臍帯血あるいは羊水 BNP には関連がないと報告があり母体の病態とは関係がないと考えているが、今回の研究では母体の BNP については検討していないと回答があった。

最後に主査の安斉俊久教授より、１）羊水 BNP 濃度と長期予後についての検討はあるか、２）羊水量によって BNP 濃度は変動する可能性があると思うが、妊娠週数によって羊水量は変わるのか、妊娠週数が短いと BNP が高いという結果とは関係があるのか、質問があった。これに対して１）羊水 BNP 濃度と長期予後についての報告は探した限り無かった。今回の研究でも長期予後については検討しておらず、今後検討すべきである。２）妊娠後期になると羊水量は減少する。妊娠週数が早いと羊水 BNP が高いこととは関係無いと考えていると回答があった。

この論文は、胎児心負荷を反映するバイオマーカーとして羊水中 BNP 濃度測定の意義を検討した研究であり、その新規性において高く評価され、今後、羊水 BNP 濃度と胎児心エコー所見とを組み合わせた胎児心不全評価や、羊水 BNP 濃度と長期的予後の関係などについても明らかにされ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充分な資格を有するものと判定した。