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［全文の要約］
Author(s)	卯月, ゆたか
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2362 他
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/2115/70387
Type	doctoral thesis
File Information	Yutaka_Uzuki_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文（要約）

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)

2018 年 3 月

北海道大学
卯月ゆたか

【背景と目的】　B 型ナトリウム利尿ペプチド（B-type natriuretic peptide: BNP）は心室で合成・分泌されるホルモンで、心容量負荷・圧負荷を反映し、心不全の指標とされている。近年、新生児領域でも、BNP やその合成過程で生じる N 末端断片（N-terminal pro BNP: NT-proBNP）の測定が心機能評価に有用であるとの報告がなされている。 また、出生時に採取した臍帯血の BNP 濃度が、出生後の新生児心機能障害を反映することが報告されている。臍帯血は出生前に胎児の心機能を評価するパラメーターの一つとして利用できる可能性があるが、胎児の臍帯血を採取することは侵襲が高く困難である。そこで我々は、羊水の BNP 濃度（以下、羊水 BNP）を評価することを考えた。羊水は胎児尿に由来しており、羊水 BNP は胎児の心不全を反映している可能性がある。先行研究では、羊水 BNP が臍帯血の BNP 濃度（以下、臍帯血 BNP）と強く相関し、羊水 BNP が高値の症例では、出生直後の心機能低下によりドーパミンを使用する可能性を予測できることを示した。一方で羊水 BNP に影響を与えうる因子として、妊娠週数、出生体重、妊娠週数に比して小さい体重(small for gestational age, SGA)、多胎、双胎間輸血症候群などの様々な周産期因子が予想される。これらの因子は心機能低下とは関係のない、羊水 BNP が上昇する単独の因子かは明らかではない。

本研究の目的は、羊水 BNP に影響を与える真の因子を抽出することである。

【対象と方法】　2007 年 1 月から 2017 年 4 月までに、北海道大学病院周産母子センターで出生し、羊水 BNP の測定が可能であった 532 例について検討した。染色体異常か重大な形態異常のある症例を除外し、484 例を対象とした。羊水および臍帯血を出生時に採取し BNP 濃度を測定した。BNP の測定は途中で測定系が変更になったため、時期によって 2 種のキットをもちいている。両測定法の互換性が確認されており、換算式を用いて最終的に RIA 値に換算している。羊水 BNP に影響する可能性のある周産期因子それぞれについて、羊水 BNP との関係を解析した。母体因子として、初産、母体年齢 35 歳未満、分娩前母体ステロイド投与（以下、母体ステロイド)、帝王切開分娩、多胎、一絨毛膜二羊膜双胎、双胎間輸血症候群、胎児鏡下レーザ凝固術(以下 FLP)の有無をあげた。新生児因子として、性別、妊娠週数、出生体重、SGA、新生児仮死、臍帯動脈血 pH 7.2 未満、低血圧、カテコラミン投与、敗血症、感染症の有無をあげた。統計学的方法には t 検定、Pearson の相関係数、Fisher の正確確率検定、ステップワイズ回帰解析を用いた。羊水 BNP 濃度の対数が正規分布するため、羊水 BNP 濃度の常用対数を用いて解析を行い，結果は羊水 BNP 濃度に換算して示した。

【結果】　妊娠週数は平均 35.3 週、出生体重は平均 2212g、羊水 BNP は平均 23.1pg/mL、臍帯血 BNP は平均 48.3pg/mL だった。 単変量解析では、高い羊水 BNP と関連する 11 個の周産期因子（母体因子として、母体年齢 35 歳未満、母体ステロイド、多胎、双胎間輸血症候群。新生児因子として男児、妊娠週数、出生体重、SGA、新生児仮死、臍帯動脈血 pH 7.2 未満、低血圧)が選択された。羊水 BNP と、妊娠週数及び出生体重は、それぞれ負の相関を示した。

羊水 BNP と妊娠週数、羊水 BNP と出生体重はそれぞれ負の相関を示した。男児が女児より羊水 BNP が高いため、男女別に解析した。羊水 BNP と妊娠週数は、男児・女児それぞれで負の相関を示した。また、羊水 BNP と出生体重も、男児・女児それぞれで負の相関を示した。

単変量解析で羊水 BNP と有意な関係が認められた 11 因子について多変量解析を行った。その結果，羊水 BNP 濃度に関連する独立した因子として，短い妊娠週数、男児、低血圧の 3 つの因子が選択された。多変量解析の結果選択されなかった因子は、それぞれ選択された因子と関連しており、交絡因子であると考えられた。この内、双胎間輸血症候群、SGA、新生児仮死、臍帯動脈血 pH 7.2 未満などの胎児に心負荷を与えると考えられる因子は生後の低血圧に集約されたものと考えられる。

多くの因子が低血圧と交絡していることが明らかになった。そこで生後低血圧を認めなかった 412 例を男女に分けて、妊娠週数ごとに基準値を求めた。羊水 BNP の上限は男児の 34 週では 50.1pg/mL、男児の 38 週では 19.4pg/mL、女児の 34 週では 36.3pg/mL、女児の 38 週では 15.1pg/mL と計算された。

【考察】

これまでに羊水 BNP や羊水 NT-pro BNP について調べられた文献がある。

過去の文献では、双胎間輸血症候群において、重症化するにつれて受血児の心筋障害が進行し、羊水 NT-proBNP が上昇するという報告がある。また、胎児発育制限と母体・胎児・新生児の BNP 濃度の関連について検討し、胎児発育制限のある児の方が妊娠週数に比して適正な体重児よりも臍帯血 BNP 濃度は高値であったという報告などがある。これらは他の周産期因子と独立した因子かどうかは明らかではない。

今回の研究で、羊水 BNP と妊娠週数が逆相関することは、過去の報告と一致していた。男児において、女児よりも羊水 BNP が高いことは過去に報告がない。

本研究では、単変量解析で得られた 11 因子はそれぞれ複雑に関連しており、多変量解析から羊水 BNP 高値と関連する独立した因子として男児、短い妊娠期間、生後の低血圧が抽出された。多変量解析で得られなかった因子は交絡因子と考えられた。

低血圧を認めなかった児について、妊娠 34〜38 週では男女別に週数ごとに羊水 BNP の基準値を設定することができた。この期間については羊水 BNP 濃度を測定することで胎児の心負荷を評価ができる可能性がある。　しかし、児の未熟性と胎児心負荷を総合的に勘案して妊娠継続の可否を決定する必要があるのは 34 週未満が主体である。34 週未満における羊水 BNP の基準値を設定するためには、34 週未満で出生し生後に低血圧を呈さない症例の羊水 BNP 濃度集積が必要である。

【結論】　羊水 BNP と関連する因子として、男児、短い妊娠週数、生後の低血圧が抽出された。妊娠 34〜38 週については、男女別に週数ごとの羊水 BNP の基準値を設定することができ、胎児心機能評価に利用することができる可能性がある。34 週未満の羊水 BNP の基準値を設定するためには、34 週未満で出生し生後に低血圧を呈さない症例の羊水 BNP 濃度集積が必要である。