



Title	妊娠高血圧症候群における補体系の関与および臓器障害の指標としての血小板減少についての検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	眞山, 学徳
Description	配架番号 : 2638
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14617号
Issue Date	2021-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/82962
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Michinori_Mayama_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 眞山 学徳

学 位 論 文 題 名

妊娠高血圧症候群における補体系の関与および臓器障害の指標としての
血小板減少についての検討

(Complement activation in preeclampsia and thrombocytopenia as a sign of maternal organ damage)

【背景と目的】妊娠高血圧症候群(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)では血管内皮細胞障害により様々な臓器障害を示す。HELLP 症候群は溶血、肝機能障害、血小板減少を 3 主徴とし、HDP の最重症型の一つとされる。HELLP 症候群では補体の異常活性化が報告されているがその機序は不明である。HELLP 症候群は妊娠終了で改善するため、胎盤由来の因子の関与を想定し、第 1 章では HELLP 症候群モデルラットを作成し、補体の活性化と HDP で上昇している血管新生関連因子との関連を調べることを目的とした。2018 年 5 月に日本における HDP の診断基準が変更され、母体の臓器障害が診断基準に含まれた。第 2 章では診断基準の変更で病型分類が変更となる頻度およびその妥当性について検討した。血管内皮細胞障害により消費性の血小板減少が起こるとされ、血小板減少は母体の臓器障害の一つとされる。血小板減少のカットオフ値として日本および国際妊娠高血圧学会は 15 万/ μ L 未満を使用し、米国産婦人科学会は 10 万/ μ L 未満を使用する。第 3 章では血小板数 10-15 万/ μ L の軽度の血小板数減少が HDP の重症度を反映しているかを検討した。母体の臓器障害に伴う血小板減少は進行性であるため、第 4 章では血小板数減少率と HDP の重症度について検討した。

【対象と方法】第 1 章：妊娠ラットに soluble fms-like tyrosine kinase-1(s-Flt-1)と soluble endoglin(sEng)を 4.7 μ g/kg/day および 7.0 μ g/kg/day で 7 日間持続投与し、血圧測定、血液・尿検査、肝臓、腎臓、胎盤の病理組織検査を施行し、HELLP 症候群モデルラットが作成可能か検討した。第 2 章：2011 年 2 月から 2017 年 12 月に北海道大学病院で分娩となった HDP 妊婦 181 人を対象とし、診断基準の変更に伴う病型分類の変更の頻度および変更の有無による周産期予後の違いを検討した。第 3 章：2010 年 4 月から 2019 年 5 月に北海道大学病院または JCHO 北海道病院で分娩となった HDP 妊婦のうち、妊娠高血圧腎症(preeclampsia, PE)と分類された妊婦 264 人を対象とした。分娩時の血小板減少の程度により正常群（15 万/ μ L 以上）、軽症群（15 万/ μ L 未満かつ 10 万/ μ L 以上）、重症群（10 万/ μ L 未満）の 3 群に分け、PE の臨床症状、周産期予後について検討した。第 4 章：第 3 章と同じコホートを対象とし、妊娠初期の血小板数のデータが得られた HDP 妊婦 319 人に対して解析を行った。PE 発症および妊娠 34 週未満の早産となる妊娠初期から HDP 発症時までの血小板数減少率のカットオフ値を Receiver operating characteristic カurveにより求め

た。妊娠初期から分娩までの血小板数減少率 30%以上をカットオフとした場合の PE 妊婦における血小板数減少率と PE の臨床症状、周産期予後について検討した。

【結果】第 1 章：sFlt-1(4.7 μ g/kg/day)および sEng(7.0 μ g/kg/day)では血圧の上昇傾向を認めたが、血小板数低下、肝逸脱酵素の上昇は軽度であり、病理組織検査でも有意な変化は認めなかった。投与期間の延長、および sFlt-1 の投与量の増量 (7.4 μ g/kg/day)を行ったが、HELLP 症候群モデルラットの作成には至らなかった。第 2 章：診断基準の変更により HDP 妊婦 181 人中 17 人(9.4%)で病型分類が変更された。旧診断基準で妊娠高血圧と診断される症例のうち、新診断基準での病型分類が変更された妊婦では HDP 発症時および分娩時の妊娠週数は有意に早く、NICU 入室率も有意に高率であった。第 3 章：血小板減少重症群では正常群、軽症群に比較し、発症時および分娩時の妊娠週数は有意に早く、妊娠 34 週未満の早産率、NICU 入室率、血小板減少を除く母体の臓器障害の頻度も有意に高率であった。一方、正常群と軽症群ではいずれも差を認めなかった。第 4 章：PE 発症、妊娠 34 週未満の早産の予測のための妊娠初期から HDP 発症時までの血小板数減少率のカットオフ値は 23.1% (感度 56%、特異度 85%)、30.0% (感度 51%、特異度 76%) であった。分娩時の血小板数減少率が 30%以上の PE 妊婦では血小板減少を除く母体の臓器障害、妊娠 34 週未満の早産の頻度が有意に高率であった。

【考察】過去の報告と同様の方法で HELLP 症候群モデルラットの作成を試みたが、HELLP 症候群モデルラットの作成には至らず、補体の活性化の検討が出来なかった。HELLP 症候群の発症には補体の制御因子に関する遺伝的な素因、妊娠に伴う免疫系の変化、胎盤形成異常に伴う sFlt-1 や sEng などの血管新生関連因子の上昇の 3 者が影響している可能性が考えられ、過去の報告と同系統のラットを使用した、sFlt-1, sEng への感受性の違いが表現型に影響した可能性がある。PE では原則入院管理が推奨されており、診断基準の変更により入院管理を要する PE へ病型分類が変更となる症例が 10%程度存在した。病型分類が変更された症例では早産率や NICU 入院率が高率であり、母体の臓器障害による病型分類の変更は妥当と考えられる。血小板数 10 万/ μ L 以上かつ 15 万/ μ L 未満の軽度の減少は PE の臨床症状や周産期予後と関連しておらず、血管内皮細胞障害の結果ではなく、妊娠に伴う生理的な血小板減少である可能性が示された。妊娠初期から HDP 発症時の血小板数の減少率という簡便な指標で PE 発症や妊娠 34 週未満の早産のリスクが評価できる可能性が示された。30%以上の血小板数の減少が重症高血圧や妊娠 34 週未満の早産と関連しており、血管内皮細胞障害による消費性の血小板減少を反映している可能性が高いことが示された。

【結論】

sFlt-1、sEng の持続投与による HELLP 症候群モデルラットの作成は困難であり、補体活性化の検討のためには他の方法での HELLP 症候群モデル動物の作成が必要である。HDP の母体の臓器障害による病型分類の変更は妥当と考えられる。一方、母体の臓器障害の一つである血小板減少については血小板数 10 万/ μ L 以上かつ 15 万/ μ L 未満の軽度の減少は HDP の病態を反映していない可能性がある。血小板数の減少率は PE の病態を反映し、妊娠初期から 30%以上の減少は早産や重症高血圧のリスク因子である。