

## 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 小山 貴弘

### 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

【背景と目的】妊娠による生理的な体液量の変化として 6.0~8.0Lの増加がみられるが、そのうち 4.0~6.0L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、口渇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  $1.13 \pm 0.50$  pg/ml に対して双胎血圧正常群で  $0.73 \pm 0.22$  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  $283 \pm 108$  IU/L に対して双胎血圧正常群で  $525 \pm 213$  IU/L、第3三半期において単胎血圧正常群  $851 \pm 350$  IU/L に対して双胎血圧正常群で  $1429 \pm 422$  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  $251 \pm 141$  IU/L、第3三半期に  $683 \pm 93$  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  $1.39 \pm 0.66$  IU/L·g、単胎PIH群  $1.22 \pm 0.57$  IU/L·g、単胎血圧正常群  $1.59 \pm 0.62$  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  $7.8 \pm 3.6$  ng/ml/h、第3三半期  $7.1 \pm 4.1$  ng/ml/h であったのに対し、双胎血圧正常群は第2三半期  $11.3 \pm 5.5$  ng/ml/h、第3三半期  $4.1 \pm 2.8$

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  $4.5 \pm 2.8$  ng/ml/h、第 3 三半期  $2.4 \pm 1.5$  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  $424 \pm 231$  pg/ml、第 3 三半期  $662 \pm 359$  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  $712 \pm 392$  pg/ml、第 3 三半期  $467 \pm 256$  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  $362 \pm 303$  pg/ml、第 3 三半期  $456 \pm 505$  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 三半期と比べ、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  $25482 \pm 21617$  IU/L、双胎血圧正常群  $65942 \pm 57314$  IU/L、第 3 三半期で、単胎血圧正常群  $35261 \pm 31049$  IU/L、双胎血圧正常群  $95510 \pm 66511$  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  $47421 \pm 35291$  IU/L、第 3 三半期  $81353 \pm 42668$  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。