The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	妊娠高血圧症候群の一病型である妊娠高血圧腎症の早期診断法の確立に関する研究
Author(s)	黒本, 光一
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58217
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【1】

氏　　名	黒　本　光　一（くろもと　こういち）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学　位　記　番　号	第　２４１７６　号
学位授与年月日	平成22年9月22日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科保健学専攻
学　位　論　文　名	**妊娠高血圧症候群の一病型である妊娠高血圧腎症の早期診断法の確立に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　岩谷　良則 （副査） 教　授　大橋　一友　　教　授　稲垣　　忍

論文内容の要旨

妊娠高血圧症候群（pregnancy induced hypertension: PIH）の病型分類の１つである妊娠高血圧腎症（Preeclampsia: PE）は、妊娠20週以降に初めて高血圧症〔収縮期血圧（SBP）>140 mmHg、拡張期血圧（DBP）>90 mmHg〕が発症し、さらにタンパク尿（0.3ｇ/24ｈ以上）を伴うことを特徴とする疾患として定義されている。すべての妊婦の2-8%に発症し、重篤な場合には母児ともに生命の危険を伴うため、古くからPEの発症を予測するための研究が行われてきたが、未だ良い指標は見つかっていない。従来の報告では、尿中のCalcium(Ca)、Total protein（TP）、Microalbumin(Malb)、β_2-microglobulin（β_2-mG）、N-acetyl-β-D-glucosaminidase（NAG）などの濃度を指標にして、ほとんどが妊娠第2期以降に検討されてきたが、未だ一定の結論が得られていない。今回、我々は妊娠第１期から産後にかけて、妊婦の産科検診時に血圧測定と尿化学検査を行い、妊娠早期にPEの発症を予測できる有効な指標を見出すための研究を行った。

今回の研究では、PEを発症した25例について、健常妊婦(normotensive pregnant（NTP）women: control) 172例を対照に比較検討を行った。妊婦は初めて産科外来を受診したときから4週間毎に、そして30週以降はほぼ毎週検診に訪れるが、この中で妊娠第1期(9.0 ± 2.6 週)、妊娠第2期(19.0 ± 1.6 週)、妊娠第3期(37.9 ± 0.8 週)および産後(6.4 ± 0.8 週)に提出された随時尿の尿化学検査と血圧（SBP、DBP）測定の結果について解析した。尿検体は凍結や保存による影響を避けるために当日速やかに測定した。尿化学分析の項目はTP、Malb、Ca、Inorganic phosphorus（IP）、β_2-mG、NAG、Uric acid（UA）、Sodium（Na）、Potassium（K）とこれらの補正のためのCreatinine（Cr)及び比重とpHの12項目としたが、この中で比重とpHはUS-3100R自動分析装置（栄研化学）で、その他はBM-2250（日本電子）で測定した。血圧に関しては白衣高血圧を避けるために少なくとも10分程度安静を保った後、妊婦自身が座位にて自動測定装置により測定した結果を用いた。データの解析にはStat Flex version 6.0を用いて感度、特異度、尤度比によりそれぞれの項目のカットオフ値を求めた。そして、有意差を認めた項目を組み合わせて二次元解析を行い感度と特異度を求めた。さらに多重ロジスティック解析でreceiver operator characteristic curve(ROC)曲線のarea under the curve（AUC）値を求め、PE発症の予測のための有用性を評価した。

血圧〔SBP、DBP、Mean arterial pressure（MAP）〕の結果は、NTPに比べて、妊娠第2期のDBP以外の何れの時期のSBP、DBP、MAPも、PEで高かった。

尿化学分析では、NTPに比べて、PEで妊娠第1期のCrが有意に高く、妊娠第2期ではIP/Crが低かった。妊娠第3期ではPEの診断基準となっているようにTP/CrとMalb/Crが明らかに高かった。産後に関してはMalb/Crのみ高かった。その他の項目に関しては何れの時期でもPEとNTPは同様に変動して有意差は認められなかった。

妊娠第1期の血圧の結果でROC曲線のAUCが最大であったのはSBPで0.79（95%confidence interval（CI）0.66-0.90）であり、この時の感度、特異度は50%、98%、尤度比は21.5、カットオフ値128 mmHgであった。尿化学検査に関しては妊娠第1期に唯一有意差を認めたCrのAUCは0.77（95%CI 0.65-0.89）であり、この時の感度、特異度は29%、99%、尤度比50.2、カットオフ値249mg/dLであった。それぞれを単独に評価した場合、特異度は高いものの感度は低かったが、これらを組み合わせた二次元解析による結果では感度と特異度が72%と95%となり、組み合わせによって感度は大幅に上昇した。また多重ロジスティック解析による解析結果では、妊娠第1期のAUCが0.85（95%CI 0.74-0.96）と極めて診断的有用性の高い結果が得られた。同様に、妊娠第2期におけるSBPのAUCは0.82（95%CI 0.73-0.91）であり、この時の感度、特異度は44%、95%、カットオフ値は128 mmHgであった。また、第2期の尿化学項目の中で有意差を認め説明変数として自動選択された尿IP/Crについては、AUCが0.78（95%CI 0.69-0.87）であり、このときの感度、特異度は72%、67%、カットオフ値は0.468であった。これらを組み合わせた二次元解析法による感度と特異度は92%と74%であり、妊娠第1期と同様に組み合わせによって感度は大幅に上昇した。多重ロジスティック解析による妊娠第2期、3期における尿IP/CrとSBPの組み合わせによるAUCは0.91(95% CI 0.86-0.97)、0.96（95% CI 0.92-1.00）となり、さらに診断的有用性の高い結果が得られた。

以上の結果から、PEを発症する妊婦では、妊娠20週以降になって始めて血圧が上昇し始めるのでなく、多くの症例では妊娠第1期の早期からすでに血圧（特にSBP）が有意に高いことがわかった。また、PEを発症する妊婦では、妊娠第1期に尿Crが高く、妊娠第2期には尿IP/Ｃｒが低いことがわかった。そして、妊娠第１期のSBP及び尿Crの組み合わせと妊娠第２期のSBPと尿IP/Ｃｒの組み合わせが、PEの発症を予測する早期診断法として非常に有用であることを見出した。

論文審査の結果の要旨

本研究では、妊娠高血圧症候群の一病型である妊娠高血圧腎症（Preeclampsia: PE）について、早期診断法を確立することを目的に、妊娠初期から産後までの血圧の自己測定値と随時尿の尿化学12項目の測定値について詳細に解析を行っている。

その結果、PEを発症した妊婦群において、血圧の中でも特にSystolic blood pressure (SBP) が妊娠第１期（8.9 ± 2.6週）から既に正常コントロール群に比べて有意に高く推移していることを明らかにした。随時尿に関しては、正常コントロール群に比べて、妊娠第1期に尿クレアチニン(Cr) が高くなり、妊娠第２期には尿無機リン (IP)のCr補正値〔IP/Cr〕が低くなることを初めて明らかにした。さらに、妊娠第1期の尿CrとSBPの組合せと妊娠第２期の尿IP/Cr とSBPの組合せが、ともにPEの早期診断に極めて有用であることを見出した。

また本研究では、妊娠第２期以降にタンパク尿の排出が増加する妊娠タンパク尿とPEの尿比重（SG)と尿Crの相関を調べた結果、妊娠タンパク尿では妊娠第3期後半に両者の相関が消失することを初めて見出した。

さらに、PEを発症した妊婦群では妊娠前のBody Mass Index（BMI）値が25 kg/m^{2}以上である妊婦の割合が、正常コントロール群や他の妊婦群に比べて約３倍高かったことから、妊娠前のBMI値がPE発症の予測に有用な因子あることを明らかにしている。

以上の研究成果より、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる。