

氏 名（本籍）	た 田	なか 中	みき 幹	お 夫
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	第	1 7 4 6	号
学位授与年月日	昭 和 6 1 年 2 月 2 6 日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
最 終 学 歴	昭和54年3月 東北大学医学部医学科卒業			
学 位 論 文 題 目	妊娠中毒症における尿水PGE ₂ 動態			

（主 査）

論文審査委員	教授 矢 嶋	聡	教授 吉 永	馨
	教授 石 森	章		

論 文 内 容 要 旨

妊娠中毒症においてプロスタグランジン (PG) の果たす役割を考える目的で、高血圧を伴う純粋型妊娠中毒症36例における尿中 PGE_2 値を測定して、正常妊娠との比較、各症状の因子(収縮期血圧、拡張期血圧、蛋白尿、浮腫)別の検討を行なった。さらに血漿レニン濃度 (PRC), 血漿アルドステロン濃度 (PAC), 尿中カリクレイン活性 (UKA) を同時測定し、PGとの関係について検討した。 PGE_2 はクロロホルムで抽出後、PIAにて測定した。PRCは羊レニン基質を混入して生成されたAngiotensin IをRIAにて、PACはRIAにて、またUKAは近藤らの方法に準じてRIAにて測定した。

正常妊娠の尿中 PGE_2 は妊娠経過中、特に有意の変化を示さなかった。対象を妊娠36週以降として、正常妊娠と妊娠中毒症の尿中 PGE_2 値を比較すると、正常妊娠は $1039 \pm 85 \text{ ng/day}$ (mean \pm S.E., $n=13$) 軽症高血圧型妊娠中毒症は $1025 \pm 140 \text{ ng/day}$ ($n=8$), 重症高血圧型妊娠中毒症は $616 \pm 91 \text{ ng/day}$ ($n=18$) であり、重症高血圧型は正常妊娠 ($p < 0.005$), 軽症高血圧型 ($p < 0.03$) と比較して有意の低値を示した。次に各症状の因子別に尿中 PGE_2 値の検討を行なった。収縮期血圧では重症例 ($595 \pm 72 \text{ ng/day}$, $n=23$) が軽症例 ($1003 \pm 154 \text{ ng/day}$, $n=8$) と比較して有意 ($p < 0.02$) に低値を示した。また、拡張期血圧でも重症例 ($484 \pm 60 \text{ ng/day}$, $n=19$) は軽症例 ($999 \pm 105 \text{ ng/day}$, $n=13$) と比べて有意 ($p < 0.001$) の低値を示した。尿中 PGE_2 値と血圧との相関をみると、尿中 PGE_2 値は平均血圧と有意 ($p < 0.02$) の負の相関を示した ($n=33$, $r = -0.429$)。尿中 PGE_2 は値と収縮期血圧 ($n=33$, $r = -0.362$, $p < 0.05$), 尿中 PGE_2 値と拡張期血圧 ($n=33$, $r = -0.593$, $p < 0.001$) においてもそれぞれ有意の負の相関を示したが、拡張期血圧の方が収縮期血圧と比較して尿中 PGE_2 値と強い相関を示した。蛋白尿を(-)~(+), (++) 以上群に分けて検討すると、(-)~(+)群は $979 \pm 130 \text{ ng/day}$ ($n=10$), (++) 以上群は $557 \pm 70 \text{ ng/day}$ ($n=22$) であり、(++) 以上群が(-)~(+)群に比較して有意 ($P < 0.02$) に低値を示したが、重症高血圧型のみに限定すると、19/24 (79%) が蛋白尿 (++) 以上であり、しかも(-)~(+) 群と (++) 以上群との間に有意の差は認められなくなった。浮腫を(-)~(+)群, (++) 以上 (全身浮腫) 群とに分けて検討すると、(-)~(+)群の尿中 PGE_2 値は $833 \pm 87 \text{ ng/day}$ ($n=11$), (++) 以上群は $414 \pm 72 \text{ ng/day}$ ($n=21$) であり、(++) 以上群は(-)~(+)群に比較して有意 ($p < 0.004$) に低値を示した。重症高血圧症例のみに限定しても有意 ($p < 0.04$) の差を示した。20例において、血液検査 (BUN, 血清クレアチニン値, 血清尿酸値) を行なっていたが、尿中 PGE_2 値と血清尿酸値との間に負の相関を示す傾向にあった以外は特に関係をみだせなかった。さらに、

PG系とレニン・アンジオテンシン系，キニン・カリクレイン系との関係を検討した。妊娠中毒症16例において，血漿レニン濃度（PRC），血漿アルドステロン濃度（PAC）を尿中PGE₂と同時に測定した。尿中PGE₂値とPRCとは有意（ $p < 0.01$ ）の正の相関を示した（ $n = 16$ ， $r = 0.652$ ）。尿中PGE₂値とPACも有意（ $p < 0.05$ ）の相関を示した（ $n = 16$ ， $r = 0.538$ ）。また尿中カリクレイン活性（UKA）を正常妊娠7例，妊娠中毒症10例について尿中PGE₂と同時に測定すると，PGE₂と同様にUKAも妊娠中毒症で低値を示したが，尿中PGE₂値とUKAとの相関は認められなかった。

以上の結果をまとめると，(1)重症高血圧型妊娠中毒症においては腎におけるPG生成が減少している。(2)高血圧の重症度とPGとは深い関係にあるが，特に拡張期血圧との関係が強い。(3)浮腫に対して，腎のPGが何らかの作用を及ぼしている。(4)妊娠中毒症においてはPG系とレニン・アンジオテンシン系との相互関係がある。の4点が示唆された。今回の研究データのみでは，PGが直接妊娠中毒症の発症に関与しているとはいえないが，少なくとも妊娠中に保たれているホメオスタジスを乱して，妊娠中毒症を悪化させていく一つのfactorであるといえると思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

妊娠中毒症におけるプロスタグランジン（PG）動態については種々の報告があるが、妊娠中毒症の病態の複雑性、測定法や検体採取上の問題から、一定の結果が得られていない。そこで今回、採取時の人為的PG放出が少なく、しかも腎臓におけるPG生成を反映している尿中PGE₂を、他に合併症のない純粋妊娠中毒症36例についてRIAにて測定し、正常妊娠との比較、妊娠中毒症における各症状の因子（収縮期血圧、拡張期血圧、蛋白尿、浮腫）別の検討を行なった。さらに他のホルモン（血漿レニン濃度、血漿アルドステロン濃度、尿中カリクレイン活性）PGとの関係についても検討した。

1. 純粋妊娠中毒症と正常妊娠の尿中PGE₂値を比較した。重症高血圧型妊娠中毒症は正常妊娠、軽症高血圧型と比較して有意の低値を示し、重症高血圧症例においては腎におけるPG生成が減少していることが示唆された。
2. 高血圧因子について検討した。尿中PGE₂値は、収縮期血圧、拡張期血圧とも重症例が軽症例に比較して有意の低値を示した。さらに尿中PGE₂値と血圧との相関では、尿中PGE₂値と平均血圧、収縮期血圧、拡張期血圧とはそれぞれ有意の負の相関がみられ、高血圧の重症度とPGとの深い関係が示唆された。特に拡張期血圧と尿中PGE₂値との間に強い相関がみられた。
3. 蛋白尿では、（++）以上群が（-）～（+）群に比較して尿中PGE₂値は有意の低値を示した。しかし、重症高血圧型のみに限定すると、19/24（79%）が蛋白尿（++）以上であり、しかも両群間の有意差がなくなることから、蛋白尿は高血圧の重症度にひきづられて尿中PGE₂値が低下していると思われた。
4. 浮腫については（++）（全身浮腫）群は（-）～（+）群に比較して尿中PGE₂値は有意の低値を示し、重症高血圧型のみに限定しても有意差があった。高血圧の重症度が浮腫の重症度と必ずしも相関せず、浮腫発生にPGが何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。
5. PGE₂とともに血漿レニン濃度（PRC）と血漿アルドステロン濃度（PAC）をRIAにて同時測定した。尿中PGE₂値とPRC、尿中PGE₂値とPACはそれぞれ有意の正の相関を示したことから、妊娠中毒症におけるPG系とレニン・アンジオテンシン系との相互関係が示唆された。
6. 尿中カリクレイン活性（UKA）をRIAにて同時測定したが尿中PGE₂値とUKAとの相関は認められなかった。

今まで妊娠中毒症における尿中PGE₂を測定した文献はいくつかあるが、対象を純粋型にのみしぼって、各症状の因子別検討をしたものはほとんどない。また、個々のホルモンと妊娠中毒症の関係を論じたものは散見するが、各ホルモン間の関係を研究したものは少ない。したがって今回の結果は、妊娠中毒症におけるPGの位置づけを考える上で、意義のある研究と思われる。将来は、治療面でのPGの応用も期待される。以上のことから、本論文は学位を授与するのに適当であると判定した。