

氏 名（本籍） 木 村 博 史

学位の種類 博 士（医 学）

学位記番号 医 第 2609 号

学位授与年月日 平成 6 年 2 月 23 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 61 年 3 月 20 日
秋田大学医学部医学科卒業

学位論文題目 周産期におけるエンドセリン-1 の果たす役割と
意義についての検討

（主 査）

論文審査委員 教授 矢 嶋 聡 教授 阿 部 圭 志

教授 渡 邊 建 彦

論 文 内 容 要 旨

近年妊娠中毒症の原因の一つとして、血管内皮細胞が注目されている。血管内皮細胞は、プロスタサイクリンや内皮細胞由来弛緩因子 (EDRF)、内皮細胞由来収縮因子 (EDCF) などを産生して血管緊張を調節している。何らかの原因で血管内皮細胞が損傷すると、プロスタサイクリンと血小板由来のトロンボキサンとの比や、EDRF と EDCF のバランスがくずれ、高血圧が発症したり種々の臓器障害が生じることとなる。

1988 年、柳沢らがブタ血管内皮細胞培養上清より発見したエンドセリン (以下 ET) は、EDCF の一種で 3 種類の isopeptide がある (ET-1, ET-2, ET-3)。この内、ET-1 は既知の血管収縮物質の中では最も強力な作用を持つことから、産科領域では妊娠中毒症との関連が注目されている。

本研究は、正常妊婦と妊娠中毒症妊婦の母体・胎児の各 ET-1 を測定し、妊娠中毒症と関連が有ると考えられる他の因子と比較・検討することで、妊娠、および妊娠中毒症での ET-1 の果たす役割、意義を検討することを目的とした。

対象は、平成 1 年 9 月から平成 3 年 12 月まで東北大学医学部付属病院産科外来を受診したか、同院産科病棟に入院した正常妊婦 57 人 (初期 15 人, 中期 19 人, 後期 23 人)、妊娠中毒症妊婦 34 人 (中期 12 人, 後期 22 人)、およびボランティアの正常非妊婦 5 人である。妊娠中毒症の診断は、日本産婦人科学会妊娠中毒症研究会の定義に従った。

採血は、患者の同意の許に、安静時に肘静脈より行った。自然分娩時には、児娩出時に採血した。帝王切開時には、児娩出直前に子宮静脈よりも採血し、破膜時には羊水も採取した。また、胎盤娩出後に臍帯静脈よりも採血した。検体は、アプロチニンおよび EDTA を入れ遠心、血漿を分離した後、測定時まで凍結保存した。

ET-1 の測定には、Suzuki らのサンドイッチ EIA 法による、Takeda chemical industries, LTD 製のキットを用いた。

統計処理には、臨床統計解析ソフト “FISHER” (中山書店) を用い、 $p < 0.05$ を有意とし、以下の結果が得られた。

①正常妊婦の血中 ET-1 濃度は、正常妊娠初期 (妊娠 20 週以下) $0.91 \pm 0.05 \text{ pg/ml}$ ($n=15$, Mean \pm S.E.), 中期 (妊娠 21 週以後 32 週以下) 1.06 ± 0.05 ($n=19$), 後期 (妊娠 33 週以後) 1.02 ± 0.04 ($n=23$) で、正常非妊婦 1.06 ± 0.12 ($n=5$) に比べ有意差が無かった。

②妊娠中毒症妊婦の ET-1 濃度は、妊娠中期 1.66 ± 0.20 ($n=12$), 後期 1.26 ± 0.08 ($n=22$) で、同時期の正常妊婦に比べ有意に高値であった ($p < 0.01$)。しかし、正常非妊婦とは有意差が無

かった。

③母体循環系内の ET-1 濃度は、母体子宮静脈 1.31 ± 0.11 ($n=9$)、母体末梢血 1.38 ± 0.11 ($n=6$) で、有意差は無かった。胎児循環系内は、臍帯静脈 4.70 ± 0.92 ($n=6$)、羊水 20.16 ± 4.09 ($n=3$) であった。胎児循環系 ET-1 濃度に比べ母体循環系 ET-1 濃度は有意に低く、母体循環系の ET-1 と胎児循環系の ET-1 とは起源が別であることが明らかにされた。

④分娩前後での ET-1 の変化を検討した。分娩前（分娩まで平均 4.2 日）ET-1 濃度は 1.23 ± 0.15 、分娩時 1.65 ± 0.25 と、分娩での ET-1 濃度には有意の変化は無かった。また、分娩前（分娩まで平均 7.2 日）ET-1 濃度は 1.55 ± 0.18 、産褥（産褥平均 7.2 日）は 1.18 ± 0.11 で有意差がなく、分娩では ET-1 濃度は変化しないことが分かった。

⑤妊娠中毒症妊婦で、ET-1 濃度と採血時の血圧との間には、有意な関係は無かった。

⑥母体 ET-1 濃度と血中レニン活性（以下 PRA）および、血中アルドステロン濃度（以下 PAC）との関係は、正常妊婦で ET-1 と PAC との間に正の相関関係が認められた ($r=0.46$, $p<0.005$) が、妊娠中毒症妊婦では相関関係が認められなかった。また、他には有意な関係は認められなかった。

⑦妊娠中毒症の重症度（腎障害の程度）と相関する血中尿酸値と ET-1 は強く相関し ($r=0.765$, $p<0.001$)、ET-1 は妊娠中毒症での腎機能低下の程度を反映すると考えられた。

⑧母体 ET-1 濃度と胎児体重との間には負の相関関係があったが ($r=-0.57$, $p<0.0001$)、正常妊婦のみでは相関は無く、ET-1 は胎児発育に何らかの関係があることが示唆された。

以上より、ET-1 は妊娠時の循環血液量とその負荷の調節に関与し、妊娠中毒症での胎児発育に何らかの関係が有ることが示唆された。また、妊娠中毒症妊婦で正常妊婦に比べ ET-1 濃度が有意に高いのにも関わらず、ET-1 と血圧とが相関しないことから、ET-1 が妊娠中毒症の原因と考えるより、血管内皮細胞損傷の結果、正常より多量に放出されると考えられ、血中 ET-1 濃度は、血管内皮細胞の損傷の程度を反映すると考えられた。

審査結果の要旨

妊娠中毒症は、浮腫・蛋白尿・高血圧を3徴とする疾患で、妊産婦死亡のみならず周産期死亡の主因となっている。妊娠中毒症発症のメカニズムはいまだ解明されていないが、その要因として近年血管内皮細胞が注目されている。血管内皮細胞は、プロスタサイクリンや内皮細胞由来弛緩因子（EDRF）、内皮細胞由来収縮因子（EDCF）などを産生して血管緊張を調節している。何らかの原因で血管内皮細胞の働きに異常が生じると、プロスタサイクリンと血小板由来のトロンボキサンの比や、EDRFとEDCFのバランスがくずれ、高血圧が発症したり種々の臓器障害が生じることとなる。

1988年に柳沢らが発見したエンドセリン（以下ET）はEDCFの一種でET-1、ET-2、ET-3があるが、そのうちET-1は既知の血管収縮物質の中では最も強力な作用を持つことから、産科領域では妊娠中毒症との関連が注目されている。

本研究は、正常妊婦と妊娠中毒症妊婦の母体・胎児の各ET-1を測定し、妊娠中毒症と関連があると考えられる他の因子と比較・検討することで、妊娠、および妊娠中毒症でのET-1の果たす役割、意義を検討した。

その結果、妊娠同時期の正常妊婦に比べ妊娠中毒症妊婦でのET-1濃度は有意に高値であった。また、妊娠中毒症での重症度（腎障害の程度）を反映する血中尿酸値と血中ET-1濃度は強い正の相関があった。しかし、ET-1濃度と血圧の間には相関関係がみられなかった。このことからET-1は、妊娠中毒症を引き起こすのではなく、妊娠中毒症によって生じた種々の臓器障害と血管内皮細胞損傷の結果として血中に放出されること、さらに放出されたET-1によってますます妊娠中毒症が増悪されるものと考えられた。そして、血中ET-1濃度は血管内皮細胞損傷の程度を反映していると考えられた。

帝王切開時に母体末梢血、子宮静脈血、胎児臍帯静脈血、羊水を同時に採取しそのET-1濃度を測定した結果、母体循環系のET-1濃度は、胎児循環系のET-1濃度に比べ有意に低かった。また、母体末梢血と子宮静脈血のET-1濃度に差がなかったことから、胎児循環系内の高濃度のET-1が母体循環系内に流入したのではなく、母体循環系内と胎児循環系内のET-1の起源は別と考えられた。母体ET-1濃度は、妊娠初期に非妊時に比べ一旦減少し、妊娠の進行につれ漸増するが、これは妊婦の血圧の変化と一致し、母体ET-1は循環血液量とその負荷の調節に関与していることが明らかになった。

また、妊娠中毒症妊婦の母体血中ET-1濃度と児出生時体重とは負の相関関係があり、ET-1は胎児発育に関与していることが明らかになった。

以上本研究により、妊婦でのET-1の果たす役割が明らかにされ、今後妊娠中毒症の原因究明に一助を与えられ、学位論文に十分値するものと判断される。