

## 論文内容の要旨

Vector synthesis high-resolution electrocardiography, atrial natriuretic peptide and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide for estimation of cardiac load in pregnancy

(高分解能心電計と ANP および NTproBNP を用いた妊産褥婦の心負荷評価法)

(田中詩乃, 小山理恵, 福島明宗, 菊池昭彦, 杉山徹)

(Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 42 巻, 2 号 平成 28 年 12 月掲載)

### I. 研究目的

妊産褥婦の循環動態に伴う心容量と心筋の変化により, 生理的範疇を逸脱した肺血管系を主体とする右心系負荷と, 左心容量負荷による左心不全に類似した病態が出現する可能性があると考えられる. 本研究では非侵襲的方法である高分解能心電計による心電図計測と血清および血漿中のペプチドホルモンである Atrial natriuretic peptide (ANP) および N terminal of the prohormone brain natriuretic peptide (NTproBNP) の濃度測定を併用し, 心負荷や心筋障害を簡易かつ早期に検出する方法を検索した.

### II. 研究対象ならび方法

2014 年 11 月から 2015 年 7 月までに, 岩手医科大学付属病院産婦人科外来へ通院もしくは産科病棟へ入院し, かつ経過観察可能であった妊婦 19 症例に対し, 妊娠 34 週から 36 週を stage 1, 産褥 2 日目から 6 日目を stage 2, 産後 1 か月から 3 か月を stage 3 と分類し, 以下の諸指標を経時的に計測した. (1) 母体指標: 年齢, 妊娠分娩歴, 生殖補助医療の介入の有無, 合併症の有無, Body Mass Index (BMI), 血圧, 身長 (cm) / 子宮底 (cm) 比の 7 項目. BMI と血圧は stage 1 から stage 3 で経時的に確認した. (2) 高分解能心電計による心電図指標: fQRS, RTc dispersion 二次元分布図の計測をした. (3) 血清および血漿中のペプチドホルモン: ANP, NTproBNP の濃度を測定した. 統計解析には SPSS 23.0 (日本 IBM) を用いた. 群間比較には ANOVA とノンパラメトリック検定 (Kruskal-wallis Test), 相関は回帰曲線を用いた. 各指標の因子解析を行い ROC 曲線にて cut-off 値を検出した.

### Ⅲ. 研究結果

母体の年齢は  $34.3 \pm 5.0$  歳, 妊娠分娩歴は妊娠  $1.9 \pm 1.7$  回, 分娩  $1.1 \pm 0.9$  回であった. 19 症例のなかで子宮筋腫合併妊娠を 1 症例認めた. 身長 (cm) / 子宮底 (cm) 比は  $0.20 \pm 0.02$  であった. 分娩後出生児の体重は  $2857.1 \pm 543.0$ g であった. 各 stage の収縮期血圧 / 拡張期血圧の推移はそれぞれ  $107.5 \pm 2.6 / 66.1 \pm 2.0$ mmHg,  $112.1 \pm 15.7 / 71.2 \pm 9.7$ mmHg,  $116.4 \pm 3.5 / 70.1 \pm 9.6$ mmHg と経時的に上昇したが, 有意差は認めなかった ( $p=0.222$ ,  $p=0.300$ ). BMI の推移はそれぞれ  $23.9 \pm 2.2$ ,  $24.0 \pm 2.0$ ,  $22.6 \pm 2.6$  と経時的に低下したが, 有意差を認めなかった ( $p=0.141$ ). 高分解能心電計による心電図指標は, fQRS は各 stage でそれぞれ  $99.8 \pm 1.6$ msec,  $108.2 \pm 1.3$ msec,  $109.7 \pm 1.9$ msec と経時的に上昇し, stage 1 と stage 3 を比較すると有意に上昇していた ( $p < 0.0001$ ). stage 1, stage 2, stage 3 の RTc dispersion は, それぞれ  $48.8 \pm 5.7$ msec,  $45.6 \pm 3.3$ msec,  $46.2 \pm 2.8$ msec であった ( $p=0.827$ ). 有意差は見ないが stage 1 が最も高値で, また全期間で基準値以上であった. RTc dispersion 二次元分布図は程度の差はあるものの, 全期間の全症例で I+II 象限において再分極時間のばらつきが大きく, これは右心系負荷を示唆する. 血清および血漿中のペプチドホルモン濃度は, 各 stage で ANP はそれぞれ  $23.2 \pm 2.4$ pg/mL,  $58.4 \pm 14.0$ pg/mL,  $23.8 \pm 4.4$ pg/mL であった. stage 2 は stage 1 および 3 と比較して有意に高値であった ( $p=0.001$ ). NTproBNP はそれぞれ  $37.6 \pm 4.0$ pg/mL,  $170.2 \pm 27.5$ pg/mL,  $41.6 \pm 10.0$ pg/mL と, ANP 同様に stage 2 は stage 1 および 3 と比較して有意に高値であった ( $p < 0.0001$ ). また, NTproBNP と fQRS の間には stage 2 および 3 で相関関係が認められる ( $r^2=0.22$ ,  $p=0.033$ ).

### Ⅳ. 結 語

正常妊産褥期における高分解能心電計による RTc dispersion 二次元分布図と ANP と NTproBNP 濃度をスクリーニングとして妊娠期から産褥期まで経時的に観察する必要性を提示し得た. また, 本研究は妊産褥婦の心筋障害発症の予防から治療方針決定へも繋がると期待する.

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 猪飼 秋夫 (心臓血管外科学講座)  
副査 准教授 小松 隆 (内科学講座心血管・腎・内分泌内科分野)  
副査 講師 庄司 忠宏 (産婦人科学講座)

妊産褥婦は妊娠週数や産褥期に循環動態が大きく変化し、希に心筋症としての病態を呈することがあるが、その心筋障害の発症の予測は未だ困難である。本研究論文は、妊産褥婦の循環血液量の変化による右心系負荷と左心系負荷の違いの識別に着目し、非侵襲的方法である高分解能心電計による心電図計測とペプチドホルモン ANP, NTproBNP の測定により心筋障害の予測因子について検証した論文である。高分解能心電計で心負荷の指標となる filtered QRS は妊娠後期から産褥期に経時的に上昇し、RTc dispersion 二次元分布図は右心系負荷を示した。また産褥早期に上昇した ANP, NTproBNP は1ヶ月後に有為に低下した。このことは、正常妊産褥期において特に産褥早期に心筋負荷が生じていることを示した論文である。

本論文は、正常妊産褥期における心負荷の経時的な観察の重要性を示し、周産期心筋症の発症の予知因子の同定に繋がる知見を示した研究といえる、学位に値する論文である。

### 試験・試問の結果の要旨

高分解能心電計の測定意義とその解析内容、並びに ANP, NTproBNP の測定結果から推察される妊娠後期から産褥期においての心筋負荷の発症機序の推察、さらに本研究の今後の発展性について試問を行い、適切な回答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

### 参考論文

- 1) Detection of peripartum myocardial burden by vector-projected 187 channel electrocardiography and serum NT-proBNP  
(高分解能心電計と血清 NT-proBNP による産褥期心筋負荷の検出) (寺田ら他 5 名と共著)  
International Heart Journal, 54 巻, 3 号 (2013) : p140-145
- 2) Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation  
(妊娠関連心筋症 臨床的特徴と早期, 後期発症の比較) (Elkayam ら他 7 名と共著)  
Circulation, 111 巻 (2005) : p 2050-2055