別紙様式第４

学　位　論　文　要　旨

博士課程 (甲)・乙	第52号	氏　名	藤﨑　碧

[論文題名]

Antithrombin improves the maternal and neonatal outcomes but not the angiogenic factors in extremely growth-restricted fetuses at <28 weeks of gestation.

28週未満の重度胎児発育不全に対するAntithrombin投与の有効性

Journal of Perinatal Medicine, 2016 Dec 3.accepted

[要　旨]

背景：推定体重が5パーセンタイル未満の重度の胎児発育不全（severe fetal growth restriction ; severe FGR）は周産期死亡、周産期罹患率に関与する。FGRは様々な要因で発症するが、妊娠高血圧症候群との関連はよく知られている。近年、妊娠高血圧症候群の病因、病態が明らかになってきており、angiogenic factor である vascular endothelial growth factor (VEGF) や placental growth factor (PlGF) , anti-angiogenic factor である soluble fms-like trypsin kinase-1 (sFlt-1), soluble Endoglin の関与が知られている。また、妊娠高血圧症候群を伴わないFGRでもPlGFが低下しているという報告がある。

目的：われわれの先行研究（RCT）で、重症妊娠高血圧腎症を対象にAntithrombin(AT)の胎児に及ぼす効果を研究したところ、AT によって、胎児の健康を保つことができ、かつ、有意に高率に34週以降まで妊娠期間を延長できた。そこで、今回、妊娠高血圧症候群を伴わない28週未満に発症したsevere FGR症例を対象に、ATが胎児の体重増加、新生児予後を改善するか前方視的研究を行った。あわせて、AT 投与が妊娠高血圧症候群に関連するangiogenic factorを変化させるか検討を行った。

方法：妊娠高血圧症、妊娠高血圧腎症、慢性高血圧合併妊娠、膠原病合併のない28週未満の妊婦で、超音波による推定体重が5パーセンタイル以下の症例を対象とし、前方視的 one-arm 試験を行った。（宮崎大学倫理委員会 ＃652）。安静管理を1週間行っても胎児の体重増加がない場合にはAT（アンスロビンP）1500単位を3日間継続投与した。母体のsFlt-1, PlGF, VEGF, AT活性, thrombin-antithrombin complex (TAT), plasmin-alfa2 plasmin inhibitor complex (PIC), fibrinogenをAT投与前、投与後4、7日目に測定した。胎児の推定体重は1回/週で評価した。母体が、重症妊娠高血圧症、重症妊娠高血圧腎症、HELLP症候群を発症した場合は妊娠終結とした。胎児適応では児推定体重＞400g で、胎児心拍数モニタリング異常、biophysical profile score

<8、臍帯血流異常、頭囲発育停止が2週間、体重増加停止が3週間を妊娠終結とした。統計は、カイ2乗検定、Fhisher’s検定、多変量解析（one-way ANOVA, 事後検定）を行った。

結果：28週未満のsevere FGR 14人が対象となった。それぞれをsFlt-1の値をもとにgroup 1 （n=4），<2,000 pg/ml（arbitrarily defined as low）; group 2（n=3），5,000-10,000 pg/ml（middle）; group 3（n=7），>10,000 pg/ml（high）の3グループに分けた。sFlt-1濃度が2,000-5,000 pg/mlの症例はなかった。PlGFの濃度はgroup 1（214±86pg/ml）ではgroup2（38±25pg/ml），group3（28±9 pg/ml）と比較して有意に高かった（p<0.01）。妊娠延長期間はgroup1では、60日以上（62-98日）、Group2では38～57日、Group3は、5-38日で3群間の有意差を認めた。また、児推定体重の増加量（g/週）はgroup1（125±17）でgroup2（45±6）、group3（35±10）と比較し有意に高かった（p<0.01）。胎児状態の悪化はgroup1 （0/4）に比較し、group2（3/3）で有意に高く（p<0.05）、母体予後（重症妊娠高血圧腎症やHELLP症候群の発症）はgroup1（0/4）では良好だったが、group3（4/7）では不良だった（p<0.05）。母体血中のAT濃度は投与後4日目に上昇していたが、sFlt-1、PlGF、VEGF濃度は有意な変化を認めなかった。D-dimer、TAT、PICといった凝固関連因子の濃度もAT投与前後で有意な変化は認めなかった

結論：母体へのAT投与によって、sFlt-1、PlGF、VEGFの濃度は変化しなかった。一方、group1(sFlt-1<2,000 pg/ml)ではAT投与により妊娠期間の延長、母体、胎児の予後が良好であった。以上から、severe FGRでもgroup1と同様の範疇であれば、ATにより母体、胎児予後が改善できる可能性がある。

備考　論文要旨は、和文にあっては2，000字程度、英文にあっては1，200語程度とする。