

V. 産婦人科領域における合併症発現予防に関する研究

分担研究者

京都府立医科大学

岡田弘二

研究協力者

秋田大学

真木正博

帝京大学市原病院

貝原学

浜松医科大学

寺尾俊彦

旭川医科大学

清水哲也

三重大学

杉山陽一

日本大学

佐藤和雄

杏林医科大学

鈴木正彦

東京女子医科大学

中林正雄

1) 血栓の血液・血管因子

I. 研究目的

産科において問題になる血栓症は、第一にDICであり、次に妊娠時および産褥血栓症である。また、胎児発育に影響を与える絨毛間腔血栓も無視できない問題である。婦人科においては、med-roxyprogesterone acetate療法時及びピル服用時の血栓症の問題がある。血栓形成の三条件として、昔から血液性状の変化、血管壁の異常、血液の停滞があげられている。以上の3点から、血栓症予防に関する研究を行う。

II. 研究方法

1. 血液の面から

最近、表1に示すような種々な血栓やDICの場合のマーカーが開発されつつあり、subclinicalな状態でも、血栓の把握が可能になりつつあり、これらの利用が望まれる。

2. 血管面から

血栓における血管壁の重要性は極めて大きい。血管壁におけるPG代謝、tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, tissue factor, thrombomodulin-protein C, protein S, およびprostaglandinなどの面から、血栓症を追求する。

3. レオロジーの面から

血液と血管との両面にまたがるものであるが、血液レオロジーの問題も血栓症の解明に極めて重要である。

III. 現在まで得られた成績

1. 妊娠分娩時における凝固・線溶およびキニン産生系の変動

妊娠そのものが、凝固性亢進状態であり、非妊状態とは同一視できない。また、妊娠週数によっても変化がある。

まず、手初めに非妊時、妊娠各 trimester およ

び分娩時の凝固・線溶・血小板系の各パラメーターについて検討した。

その結果は表2のとおりであった。すなわち血管内でのトロンビン生成を示すSFMC, FDPD-dimer, TAT, 血管内での線溶亢進を示すFDPD-dimer, PAP, キニン産生を示すブラジキニン, 血小板の活性化を示す β -トロンボグロブリンなどは、いずれも妊娠経過と共に増加し、分娩周辺で最高を示し、妊娠時、とくに分娩時では血管内凝固が起っていることを示している。

分娩時における以上のようなパラメーターを、分娩時のものであるということを告げないで、その道の専門家に判定を求めれば、これはDICであるという診断が下されるに違いない。つまり、妊産婦ではその時、その時に応じた生理的な凝固、線溶、キニン産生、血小板の各系に著明な変化があるわけで、非妊婦と同一に論ずることはできない。従って、妊産婦では、どのあたりから異常値と判定するかの問題がでてくる。実際の臨床例を勘案してみると、mean \pm 2 SDあたりで設定しておけばよいと思われ、表3のような案を作ってみた。

2. プロテインC, S系について

生体内には爆発的な凝固系の活性化を抑えるために、いくつかの制御機構が存在する。その第一はアンチトロンビンIIIである。次にトロンボモジュリン-プロテインC, S系がある。血管内で生じたトロンピンは本来の作用であるフィブリノゲン・フィブリン転換に関わる一方、過剰なものはアンチトロンビンIIIで中和される。さらに、血管壁に存在するトロンボモジュリンと結合すると、トロンピン本来の作用を失い、血中のプロテインCを活性化し、活性型プロテインCとする。活性型プロテインCは第VIII a因子と第Va因子とを不活化し、凝固に制御をかける。この際、プロテインCはその反応を増強する。

(1) プロテインC

正常妊娠時のプロテインCの変動をみても、あまり変化はなく非妊時の正常値程度であった。また、妊娠中毒症でも低値は示さず、DICでは低下しているものが多かった(図1)。

(2) プロテインS

一方プロテインSは正常妊娠中期や後期に有意に低下していた。中毒症やDICでも有意の低下を示した(図2)。

(3) プロテインCインヒビター (PCI)

PCIは妊娠中期に有意の上昇を示すが、それほど著明なものではなく、妊娠全期間を通じて、そうした大きな変化はなかった。妊娠中毒症の重症型やDICでは低下するものが多かった(図3)。

(4) 活性プロテインC・ α_1 アンチトリプシン複合体 (APC- α_1 AT complex)

APCはPCIによって不活化されるはずであるが、PCIの血中濃度は数mg/mlと低いため、APC-PCI complexはほとんど血中から証明されないほどである。ところが、 α_1 ATは血中濃度が200~500mg/mlと非常に高いためか、APCは α_1 ATとcomplexを作り易く、妊娠時、特に重症妊娠中毒症やDICの時に増加がみられた(図4)。

以上のようなプロテインC系の動態からみても、妊娠時の凝固性亢進に対応するだけのプロテインC系の制御機構が伴っていないといえる。

3. ヘモレオロジー

妊娠の中期に血液粘度はやや低下するが、妊娠末期から産褥時にかけて再び上昇する。また、妊娠中毒症や術後の輸液が足りない場合に血液粘度は上昇する。血液の粘度に強く関与する因子にはフィブリノゲンとヘマトクリットとがある。上述の妊娠、産褥、妊娠中毒症、術後における血液粘度の変化はフィブリノゲンやヘマトクリットの変動と連動しているといえる。フィブリノゲンの変動はなかなか制御できないが、脱水などによる血液濃縮はある程度防げるわけで、輸液管理なども血栓防止上、重要なことである。

IV. 今後の課題

1. 産科領域

方法論的には上述のような手段で、妊娠や分娩に伴ういわゆる急性DICやlatent DICあるいは子宮胎盤局所におけるlocalized intravascular coagulationと関連する妊娠中毒症やIUGRの研究を行う。

2. 婦人科領域

ホルモンとの関連で、ピル、medroxy progesterone、卵巣過剰刺激による血栓形成傾向について検討する。また、血栓症の発生に何故性差があるのかも、産婦人科領域で解明すべき問題である。

表 1. 血栓の分子マーカー

マーカー	本 質	特 徴	測 定 方 法
可溶性フィブリンモノマー soluble fibrin monomer complex (SFMC)	フィブリンゲンに微量のトロニンが作用し、フィブリンゲンは分子橋を 受けるが、まだ折出するには至らず、フィブリンゲン、初期 FDP, cold in- soluble globulinなどと、複合体を作って、血中に可溶性の形で存在する。 この存在は、血中にトロニンが生成されたことを示すもので凝固性亢進を 意味する。	フィブリンゲンに微量のトロニンが作用し、フィブリンゲンは分子橋を 受けるが、まだ折出するには至らず、フィブリンゲン、初期 FDP, cold in- soluble globulinなどと、複合体を作って、血中に可溶性の形で存在する。 この存在は、血中にトロニンが生成されたことを示すもので凝固性亢進を 意味する。	FM-テスト(ペーリンガーマンハイム山之内)
フィブリン分解産物 fibrin(ogen) degradation products	フィブリンゲンやフィブリンにプラスミンが作用して生ずる分解産物	フィブリンゲンやフィブリンにプラスミンが作用して生ずる分解産物	FDP-テスト(帝蔵) フィブリンゲンにも反応する Nanopia(第一化学) フィブリンゲンには反応しない
D-Dダイマー D-D dimer	フィブリンゲンにトロニンが作用し、フィブリンになり、かつ第XIII因子 の作用で D-D間の架橋形成を受けた後に、プラスミンが作用した時に生ずる FDPで、一次線種(フィブリンゲン分解)ではなく、二次線種(フィブリン分 解)を示す。	フィブリンゲンにトロニンが作用し、フィブリンになり、かつ第XIII因子 の作用で D-D間の架橋形成を受けた後に、プラスミンが作用した時に生ずる FDPで、一次線種(フィブリンゲン分解)ではなく、二次線種(フィブリン分 解)を示す。	EIA: DIMER TEST-EIA(MabCO社) ラテックス凝集法: ラビディアー D dimer (MabCO社、富士レビオ技)
トロニン・アンチトロニンIII 複合体 Thrombin-antithrombin III complex (TATC)	血中にトロニンが生ずると、トロニン血中のアンチトロニンIIIと1:1 の比の複合体を作って中和される。トロニンの直接証明は困難で本物質の 証明によって、血管にトロニン生成をうかがい、知ることができる。	血中にトロニンが生ずると、トロニン血中のアンチトロニンIIIと1:1 の比の複合体を作って中和される。トロニンの直接証明は困難で本物質の 証明によって、血管にトロニン生成をうかがい、知ることができる。	EIA法: EVZYGUST [®] -TAT(Behringwerke社)
プラスミン・ α_2 プラスミン インヒビター複合体 Plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex(PAPC)	血中にプラスミンが生ずると、プラスミンは血中の α_2 -プラスミンインヒビ ターと1:1のモル比の複合体を作って中和される。血中の遊離プラスミ ンの直接証明は困難で、PAPCの証明により血中でのプラスミン生成をうかが い、知れる。	血中にプラスミンが生ずると、プラスミンは血中の α_2 -プラスミンインヒビ ターと1:1のモル比の複合体を作って中和される。血中の遊離プラスミ ンの直接証明は困難で、PAPCの証明により血中でのプラスミン生成をうかが い、知れる。	EIA: 帝人
フィブリンペプチド Fibrinopeptide A, B, B β_{1-42} , B β_{1-42} (FPA, FPB, FPB β_{1-42} , FPB β_{1-42}) ブラジキニン Bradykinin(BK)	フィブリンゲンにトロニンが作用するとA α 鎖からFPAが、B β 鎖からFPBが 遊離される。従って、これらが血中から証明される場合は血中でのトロニ ン生成を意味する。また、FPBが遊離された後に、プラスミンが作用すると、 β 鎖からB β_{1-42} のペプチドが遊離する。これは二次線種を意味する。 カリクレインがキニノゲンに作用するとBKが遊生される。BK1回の肺循環で 90%は不活性化される。肺動脈を伴うショックやDICで上昇。	フィブリンゲンにトロニンが作用するとA α 鎖からFPAが、B β 鎖からFPBが 遊離される。従って、これらが血中から証明される場合は血中でのトロニ ン生成を意味する。また、FPBが遊離された後に、プラスミンが作用すると、 β 鎖からB β_{1-42} のペプチドが遊離する。これは二次線種を意味する。 カリクレインがキニノゲンに作用するとBKが遊生される。BK1回の肺循環で 90%は不活性化される。肺動脈を伴うショックやDICで上昇。	RIA: Fibrinopeptide assay kit, IMCO
β -トロノグロブリン β -thromboglobulin(β -TG)	血小板の活性化にあたって、 α 顆粒から鋭敏に放出される。投血がスムーズ に行われないと、人為的な活性化による高値となり易い。	血小板の活性化にあたって、 α 顆粒から鋭敏に放出される。投血がスムーズ に行われないと、人為的な活性化による高値となり易い。	RIA: Amersham

表 2. 非妊時, 妊娠, 分娩各時期における各種凝固線溶系のパラメーター

検査項目	非妊時	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester	分娩入院時	分娩直後
FPT-Test陽性率 (%)	0(0/13)	0(0/12)	3.4(1/29)	12.5(6/48)	14.3(3/21)	19.0(4/21)
FDP D-dimer	0(0/13)	0(0/12)	3.4(1/29)	16.8(8/48)	23.8(5/21)	42.9(9/21)
TAT (ng/ml)	1.70±0.77(15)			4.22±1.26(42)	8.99±9.83(9)	12.0±9.82(8)
AT-III (%)	100.2±18.7(13)	89.3±12.7(12)	92.7±9.2(29)	92.3±14.7(48)	78.1±12.7(21)	85.2±14.2(21)
PAP (μg/ml)	0.37±0.26	0.22±0.35	0.34±0.37	0.43±0.37	0.49±0.34	0.75±0.35
Plasminogen (%)	101.1±12.2	101.1±18.6	115.1±14.4	120.3±16.7	123.1±12.9	127.9±13.7
α ₂ -PI (%)	109.4±20.4	108.3±11.3	109.0±12.4	101.2±14.2	91.5±17.0	95.6±13.2
Prekallikrein (%)	98.3±16.6	99.4±18.1	116.6±16.3	127.5±24.0	122.5±21.3	122.0±20.3
Bradykinin (pg/ml)	25.4±7.06(43)		47.9±16.8(6)			57.8±49.9(49)
Fibrinogen (mg/ml)	181.1±22.6	346.0±79.5	378.8±59.3	438.4±88.7	516.2±105.7	582.8±118.6
β-thromboglobulin	15.4±10.2(18)		33.7±14.9(18)	42.4±20.3(51)		56.7±18.1(13)

Mean±S.D., ()内は例数

注 1 各群間で有意差のあるものはアンダーラインの結びで示した

注 2 FPAは正常値は1.5ng/ml以下、妊娠末期は3ng/ml程度に、分娩時は約40ng/mlに増量するという

FPS β₁₅₋₄₂は正常値 3.5ng/ml、妊娠末期 約10ng/ml、分娩時 約23ng/mlに増加するという

これらの成績は、他のパラメーターでも示されているように、分娩時には凝固・線溶の亢進があることを物語る

注 3 PAP, plasminogen, α₂-PI, prekallikrein, fibrinogenの検体数はAT-IIIと同数

Figure 1. Protein C antigen in normal pregnant & patient's plasma

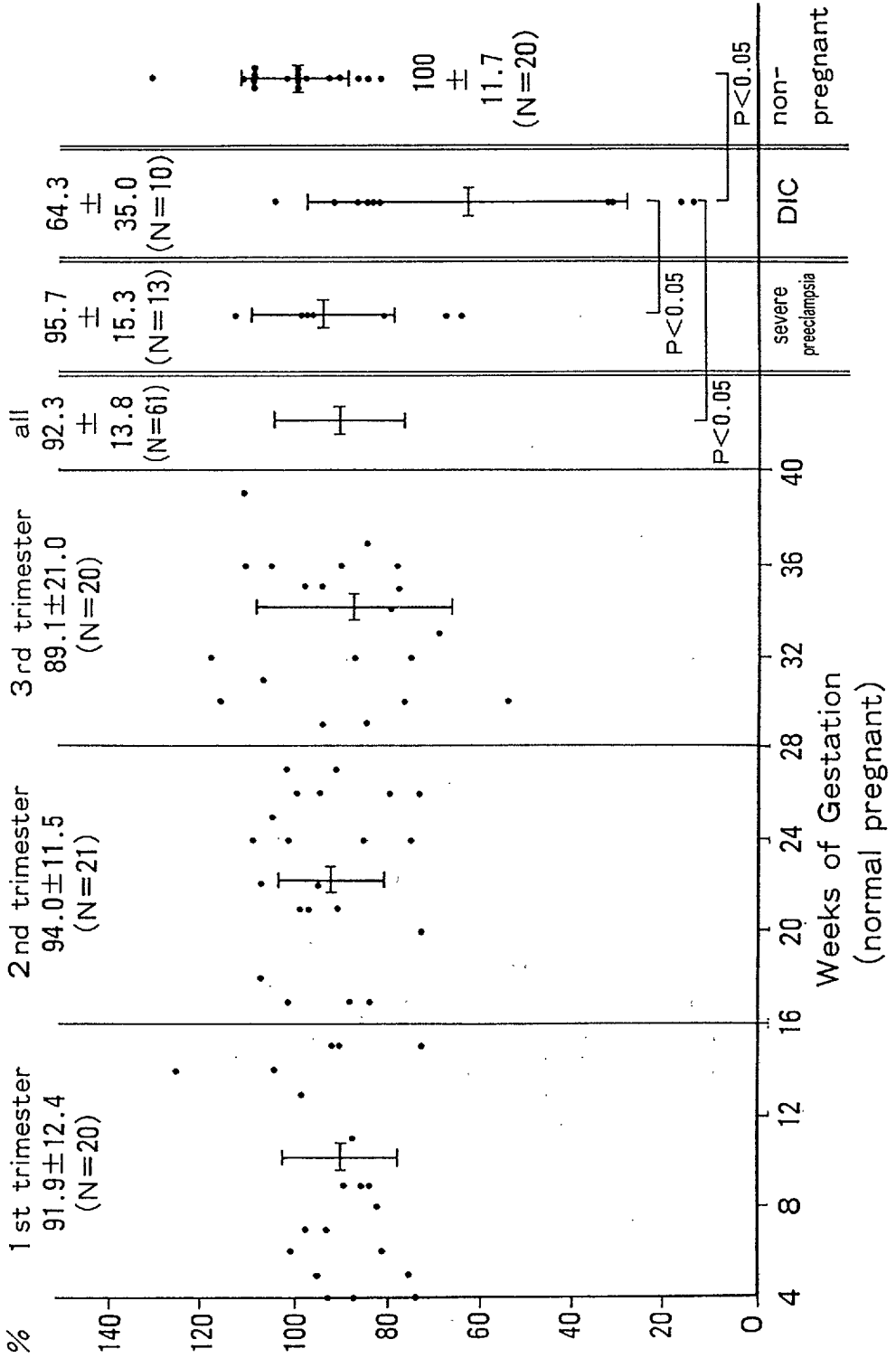


表 3. 妊娠・分娩時における DIC マーカーやその他の因子の異常値

検査項目	妊娠時 (third trimester)	分娩時	非妊正常値
FM-テスト	12.5%陽性	19.0%陽性	陰性
D-D dimer	16.7%陽性	42.9%陽性	≤200ng/ml
TAT (ng/ml)	10 ≤	30 ≤	≤1.5
AT-III (%活性)	≤60	≤60	100.2 ± 18.7
PAP (μg/ml)	1.5 ≤	1.5 ≤	0.8 ≤
α ₂ -PI (%活性)	≤60	≤60	109.4 ± 20.4
プラスミノゲン (%活性)	≤80	≤80	101.1 ± 12.2
プレカリクレイン (%活性)	≤80	≤80	98.3 ± 16.6
BK (pg/ml)	100 ≤	100 ≤	≤15
β-TG (ng/ml)	100 ≤	100 ≤	25.4 ± 7.1
フィブリノゲン (mg/dl)	≤200	≤200	181.1 ± 22.6
その他の凝固因子 (除第Ⅳ因子)	≤80	≤80	約100 ± 20

Figure 2. Protein S in normal pregnant & patient's plasma

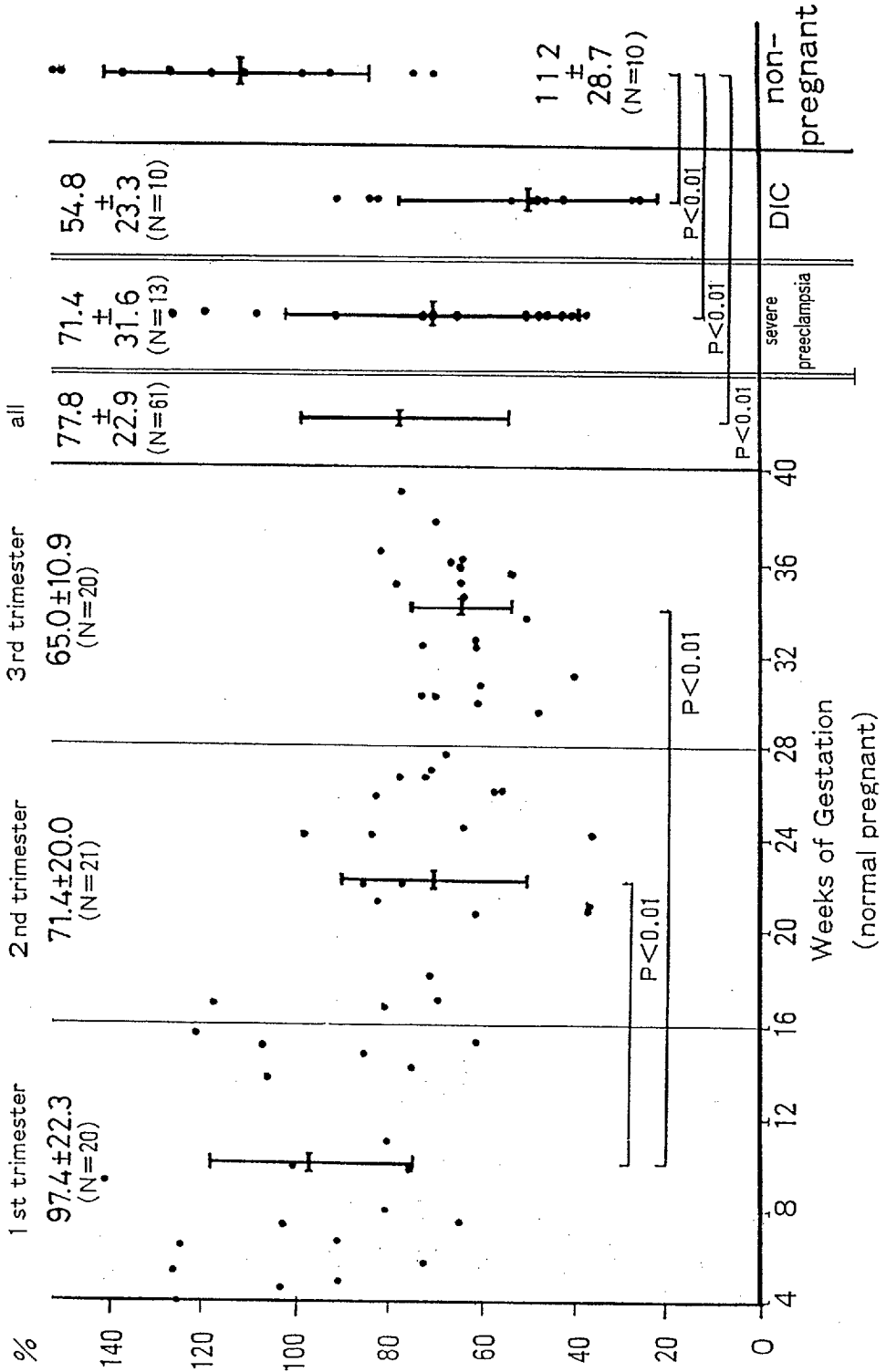
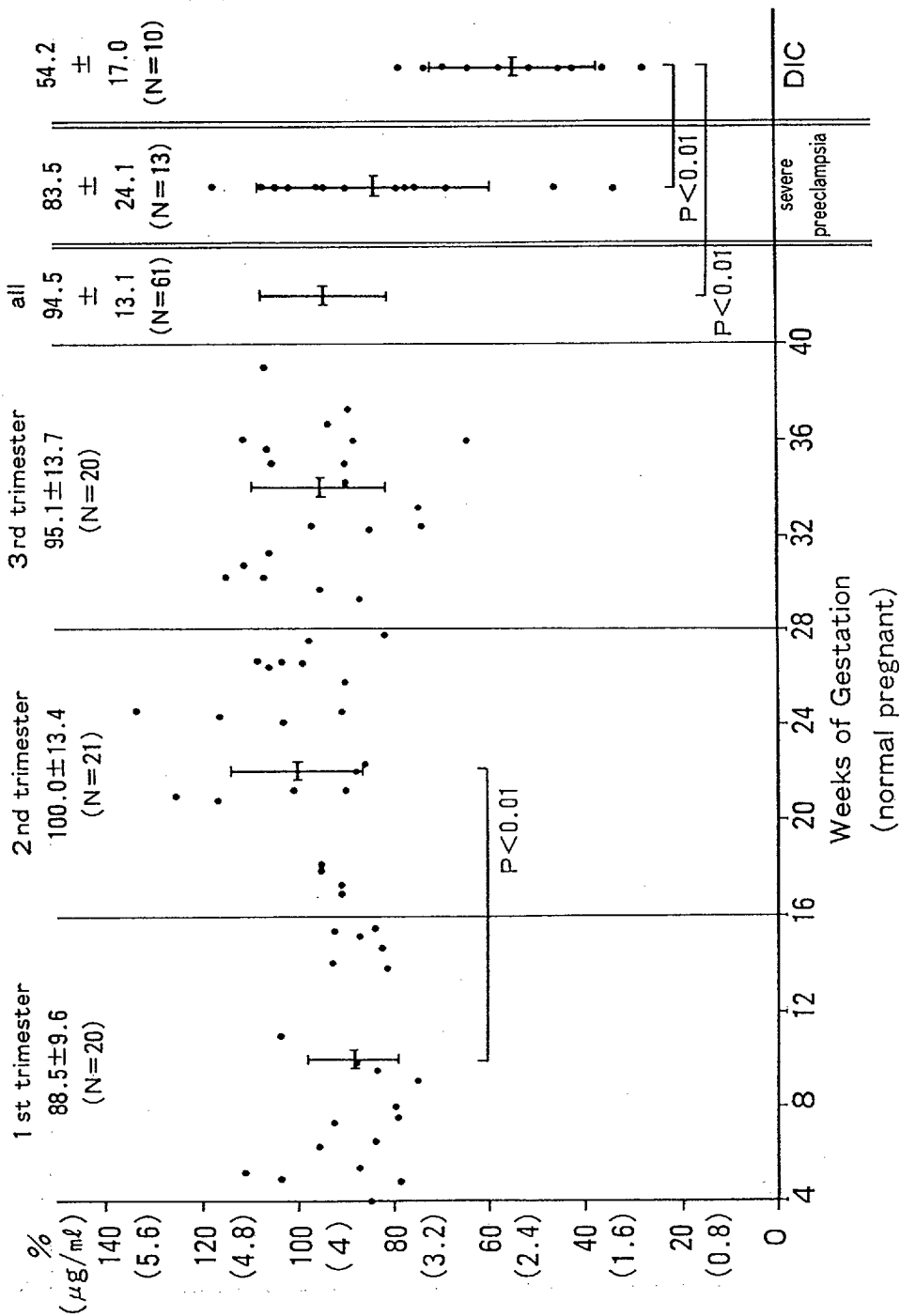
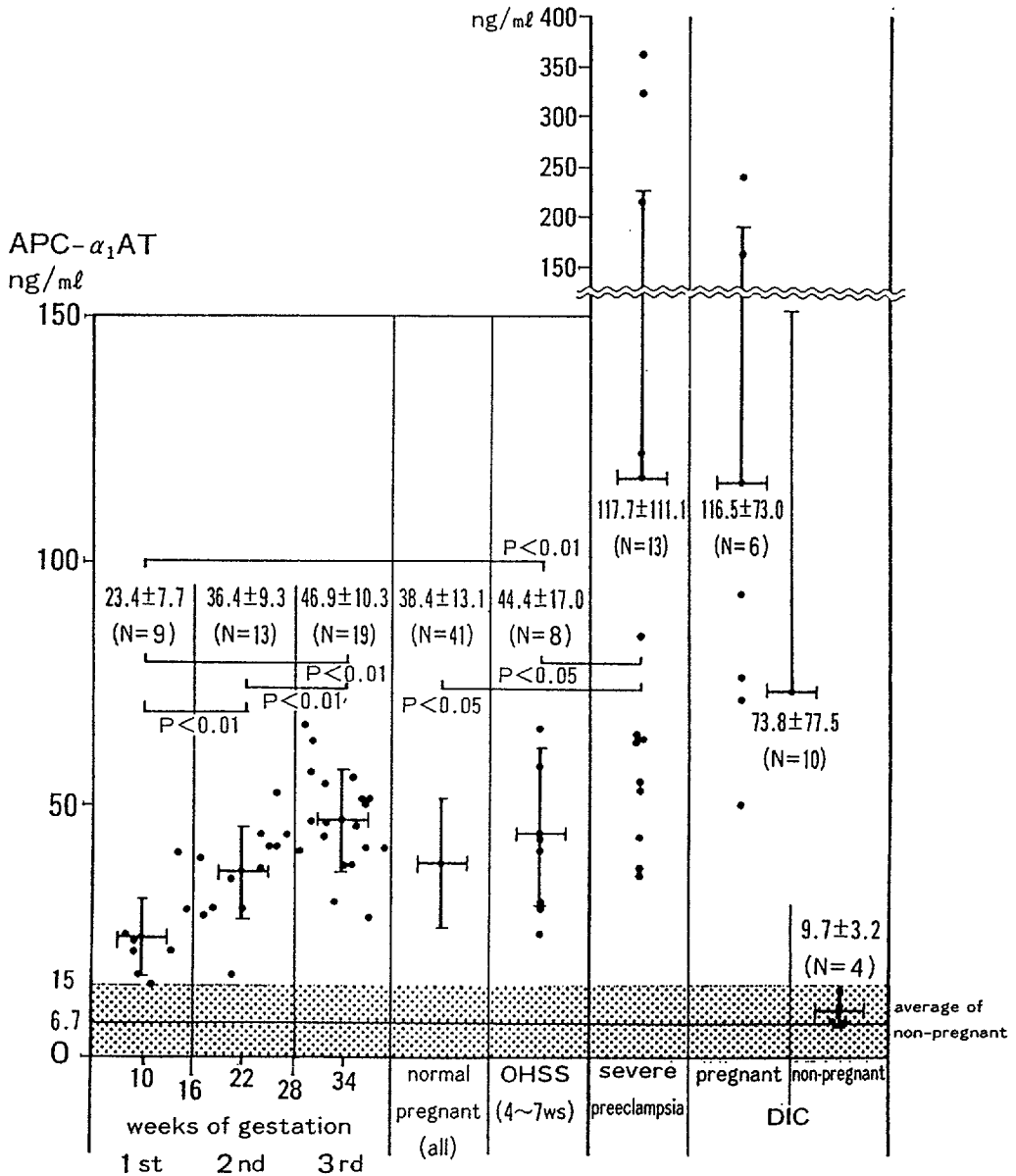


Figure 3. PCI antigen in normal pregnant & patient's plasma



⊠ 4. APC- α_1 AT complex in normal pregnant & patient's plasma





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



.研究目的

産科において問題になる血栓症は、第一にDICであり、次に妊娠時および産褥血栓症である。また、胎児発育に影響を与える絨毛間腔血栓も無視できない問題である。婦人科においては、med-roxyprogesterone acetate 療法時及びピル服用時の血栓症の問題がある。血栓形成の三条件として、昔から血液性状の変化、血管壁の異常、血液の停滞があげられている。以上の3点から、血栓症予防に関する研究を行う。