

## 2) 血栓の背景因子

### I. 研究目的

最近産婦人科領域で血栓症の報告がしばしば見られるようになった。そして妊娠中毒症の発生や子宮内胎児死亡、胎児発育障害などとの関連も指摘されている。また婦人科領域でも血栓症とホルモン、手術、癌、薬剤投与、感染症などとの関係も指摘されている。しかし現在のところこれら背景因子がどのような機構で凝固因子、血栓形成機構などにかかわっているのかは明らかでない。

そこで本研究ではこれら背景因子と血栓症との関連を検討し、最終的に血栓症の予防、予知、早期診断法の作成に資するのを目的とする。

### II. 研究内容

#### 1) 妊娠・分娩・産褥時の血栓症について

表1, 2, 3に三重大学で過去6年間にみられた血栓症症例について示した。妊娠・分娩・産褥をとらして血栓症のリスクファクターとして考えられた事柄は、切迫早産や妊娠中毒症のための妊娠中の長期の安静や帝王切開後の歩行開始の遅れ、妊娠中の静脈瘤などがあげられる。発生部位は特殊な場合を除いては、ほとんどが下肢であった。従来言われているように左側に多い傾向がみられた。血栓症発症前のフィブリノーゲン値は非妊時と比べると異常高値もあるが、妊娠中は正常者でも高値を示すとされており、妊娠各時期の正常値の検討も含め今後さらに検討が必要である。以上のような結果を参考にして、今後この方面の詳細な検討をしていく予定である。

#### 2) 手術、組織侵襲、感染、癌、薬物が血栓症発症に及ぼす影響

婦人科領域における各種手術後、組織侵襲をもつ症例、全身または局所の感染が疑われる症例、担癌患者、抗癌剤やホルモン剤を投与している症例について、凝固能、線溶能、血小板機能を調べ、これらの状態が血栓症発症に及ぼす影響について

検討する。検査項目としては、出血時間、凝固時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、可溶性フィブリンモノマー複合体、アンチトロンビンⅢ複合体、トロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体、フィブリノペプチドA、プラスミノーゲン、プラスミノーゲンアクチベータ、 $\alpha_2$ プラスミンインヒビター、 $\alpha_2$ PI-プラスミン複合体、FDP、 $\beta$ -トロンボグロブリン、血小板第4因子、プロテインC、プロテインSなどとし、実際に血栓症を発症した症例についてはさらに詳細に検討する。

#### 3) 血管内皮細胞障害における活性酸素の関与

以上のような臨床的研究と平行して、血栓症の背景因子として活性酸素の関与を基礎的に研究する。

活性酸素には、スーパーオキシド( $O_2^-$ )、過酸化水素( $H_2O_2$ )、ヒドロキシルラジカル( $\cdot OH$ )、一重項酸素( $^1O_2$ )などがあり、生体内の種々の障害、発癌、抗癌、炎症、殺菌、老化などに関与するとされている。一方、血栓の形成には、血管壁の障害、血流の異常、血液成分の異常という3つの要因がある。正常な血管内皮細胞は抗血栓作用を有しており、血管内皮細胞が障害されると抗血栓作用が失われ、血栓の形成が始まる。血管内皮細胞の障害は、種々の物理的因子や化学的因子などによって引き起こされるが、活性酸素による酸化ストレスもその一因であると考えられる。

生体内における強力な活性酸素産生源としては好中球があげられ、微生物や免疫複合体の貪食、コンカナバリンA(Con-A)やフォルボールミリストート(PMA)などの刺激物質により、好中球の細胞膜(食作用時には食胞膜)に存在するNADPHオキシダーゼが活性化され、respiratory burstと呼ばれる急激な活性酸素の産生が起こる。活性酸素の半減期はきわめて短く、細胞障害性を発揮するには発生源と標的物質あるいは細胞が近接し

ていることが必須条件となるが、血管内皮細胞表面は好中球と接触しており、活性酸素の影響を強く受けると考えられる(図1)。

また、血管内皮細胞自体も活性酸素産生系としてキサンチンオキシダーゼ活性を有しており、エンドトキシンやPMAによりその活性は増加し、活性酸素を大量に産生するという報告もある。

これら血管内皮細胞に対する酸化ストレスは、局所の感染や血流うっ滞、虚血後再灌流の際などに強くみられると考えられ、妊娠中や分娩後および子宮癌進行例や根治手術後における血管内皮細胞の障害ひいては血栓形成と関係している可能性が強い。

以上のような酸化ストレスに対する生体の抗酸化防御系としては、スーパーオキシドを代謝して過酸化水素とするスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)やさらに過酸化水素を代謝するペルオキシダーゼなどの活性酸素消去酵素が第一にあげられる。血管内皮細胞においても高濃度酸素下で培養すると、SOD活性の上昇がみられ、酸化ストレスに対して防御的に働いていると考えられる。このように血管内皮細胞障害には、活性酸素産生系と抗酸化防御系のアンバランスが一因となると思われ、このことを明らかにするために、正常ヒト血管内皮細胞を培養し、種々の条件下におけるキサンチンオキシダーゼ活性、SOD活性、ペルオキシダーゼ活性などを測定し、細胞障害との関係をみている。血管内皮細胞をエンドトキシンと接触させるとキサンチンオキシダーゼ活性の上昇と共に細胞障害がみられている。また活性化した好中球を接触させたときの細胞障害の程度は、SOD活性やペルオキシダーゼ活性に関係しているようである。今後さらに種々の抗酸化剤(ビタミンE、ビタミンCなど)の影響や、SOD阻害剤(ジエチルジチオカルバメートなど)の影響の検討をしたいと考えている。

一方、子宮内膜癌患者に対する化学療法剤やホルモン療法剤投与時の血栓症の発生にも血管内皮細胞における活性酸素の代謝が関係している可能

性が考えられる。子宮内膜癌の化学療法に用いられているアドリアマイシン(ADM)は、活性酸素を生ずることによりその抗癌作用を発現するとされており、ADM投与時には活性酸素による心筋障害と同様に血管内皮細胞の障害が起こりやすくなっているとも考えられる。図2はヒト子宮内膜癌細胞(石川株)をADMと接触させて培養したとき、およびADMとMPAを同時に接触させて培養したときの内膜癌細胞におけるSOD活性、ペルオキシダーゼ(Px)活性の変化を示したものである。丸印で示したADM単独接触ではSOD活性、ペルオキシダーゼ活性の著明な増加がみられ、活性酸素を介して作用するADMに対して抵抗性を示すようになった。これに対し、MPAをADMと同時に接触させると、三角で示したようにSOD活性、ペルオキシダーゼ活性の増加は抑制された。これは癌細胞を用いた実験であり、MPAの併用によりADMの抗癌作用の増強がみられた。MPAにはSODやペルオキシダーゼという活性酸素消去酵素の活性増加を抑制する作用があると考えられ、この作用が血管内皮細胞においても発現されるとすれば、酸化ストレスに対する血管内皮細胞の防御を抑制することになり、血栓形成の一因となる可能性が示唆される。MPA療法時の血栓症発症の背景を明らかにするためにMPAが血管内皮細胞における活性酸素の代謝に及ぼす影響についても今後検討したい。また、種々のステロイドホルモンの影響についても検討し、ピル服用時の血栓症発症の問題も考えたい。

### III. まとめ

以上述べたように、今回の検討から、今後産婦人科領域における血栓の背景因子として、妊娠・分娩・産褥・手術・組織侵襲・感染・癌・薬物を取り上げ、多施設における症例を詳細に検討することとした。そして血管内皮細胞障害における活性酸素の関与という面を含めて、各種背景因子による血栓症発生の機構について検討し、今後臨床的検討と合わせて、血栓症の予防、治療などにつ

いても考察する。

表 1.

症例	年齢	妊娠回数	分娩回数	表在or深部	確定診断の方法	初発部位	血栓症進展部位	発症日	既往歴
1	31	4	3	深部	静脈造影	右下腿	左総腸骨静脈, 肺塞栓	妊娠24週, 産褥5日	甲状腺肥大
2	41	2	1	深部	静脈造影	左大腿	左大腿静脈	産褥9日	子宮筋腫核出術 帯切
3	24	1	1	深部	静脈造影	左下腿	下大静脈	産褥5日	
4	26	1	0	深部	症 状	右下腿		産褥3日	胸腺腫 外傷性てんかん
5	30	1	0	深部	症 状	左下腿		産褥7日	
6	30	1	0	深部	症状(胸外受診)	左大腿	左腸骨静脈	産褥7日	虫垂炎 筋腫核出術(妊娠中)
7	24	1	0	深部	静脈造影	左下腿	左総腸骨静脈	産褥5日	
8	37	5	3	表在	症 状	左大腿		産褥2日	虫垂炎 鼻 炎
9	39	2	0	表在	症 状	下腹壁		術後1日	SLE Budd Chieri syndrome
10	34	4	4	表在	症 状	左大腿		産褥0日	虫垂炎 腹膜炎

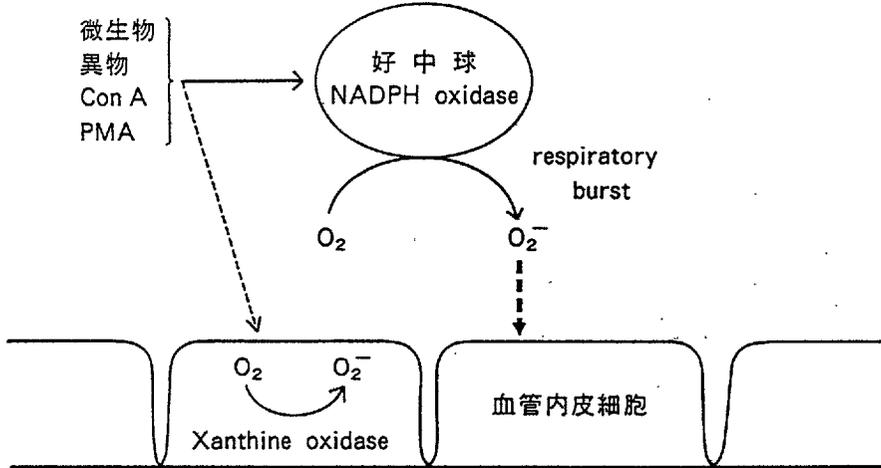
表 2.

症例	産科合併症	静脈瘤の有無	分娩回数	分娩時間	胎盤重量	出血量	分娩様式	誘発剤
1	妊娠中毒症軽症	右下肢静脈瘤	37	5.51	835	940	経産	PGE2, F2 $\alpha$ , OXY
2	前回帯切, 切迫早産で入院	なし	37		580	450	帯切	
3	CPD	なし	38				帯切	
4	前期破水	なし	39	4.56	395	368	経産	PGE2
5	切迫早産, 縫縮術, 前期破水, 羊水感染疑い	なし	28		395	468	帯切	
6	子宮筋腫核出術後, CPD疑い	なし	39				帯切	
7	子宮内胎児死亡, 妊娠中毒症重症, 貧血	なし	27	7.17	240	212	経産	PGE2, OXY, $\times$ トロ
8	子宮内胎児死亡	あり	39	4.35	450	75	経産	PGE2, F2 $\alpha$ , $\times$ トロ
9	稽留流産	屢壁静脈怒張					D and C	
10	前回帯切, 妊娠中毒症軽症	22週頃より増悪	37	1.48	600	485	経産	

表 3.

症例	発症までの活動	Hb	Hct	血小板	前FBG	血栓症のリスクファクターになったと考えられる事柄
1	分娩後翌日歩行	11.6	36.8	29.1	418	妊娠中に下肢静脈血栓発症 → 予防不十分にて肺栓塞発症
2	産褥 3日歩行開始	11.1	35.2	35.3	632	切迫早産による安静, 帝切, 術後の歩行遅れ, Fib ↑
3	不詳					帝切, おそらく開業医での手術のため歩行開始が遅い
4	当日歩行開始					
5	術後 3日歩行開始	9.5	32.6	20	493	帝切, 歩行開始遅い, 羊水感染
6	左下肢より点滴					帝切, 左下肢より点滴
7	産褥 2日歩行誘導, 安静続く	9.1	29.5	21.2	526	中毒症重症にて安静, Fib ↑
8	当日歩行	12.1	37.0	18	429	静脈瘤
9	当日歩行	14.4	42.4	7.6		SLE, Budd Chiari Syndrome
10	翌日歩行				353	静脈瘤

図 1. 血管内皮細胞障害における活性酸素の関与



活性酸素の消去

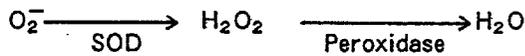
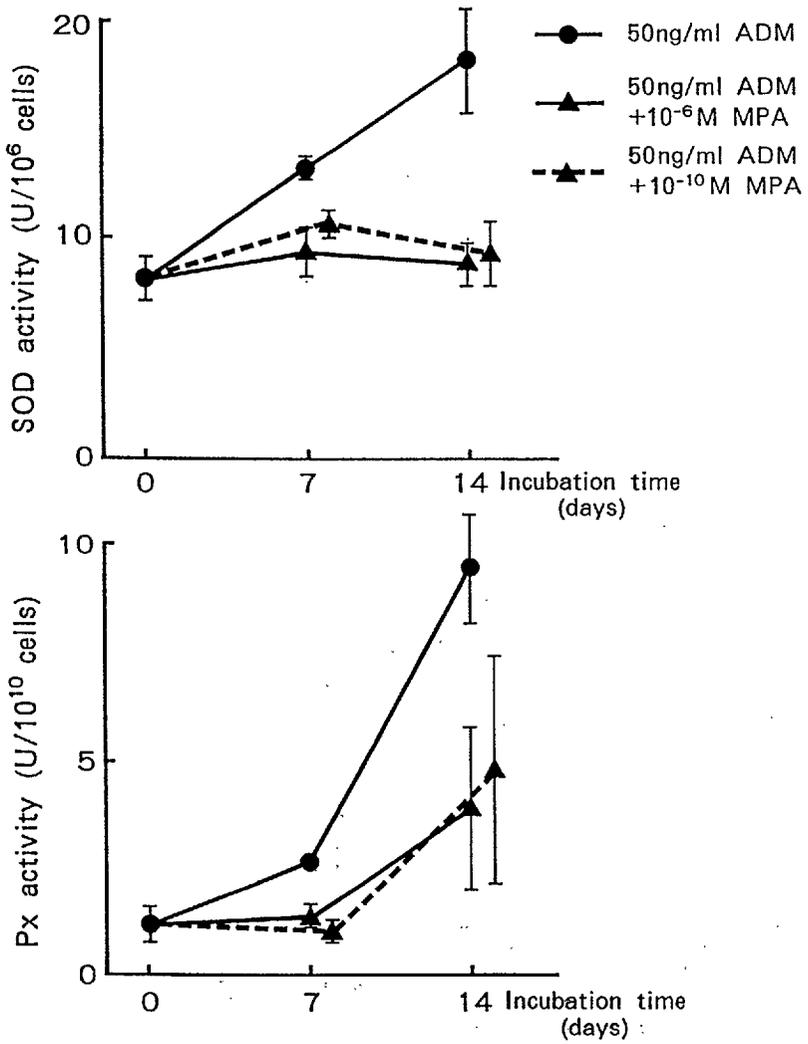


图2. ADM和MPA对SOD和Px活性的影响





## 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

最近産婦人科領域で血栓症の報告がしばしば見られるようになった。そして妊娠中毒症の発生や子宮内胎児死亡,胎児発育障害などとの関連も指摘されている。また婦人科領域でも血栓症とホルモン,手術,癌,薬剤投与,感染症などとの関係も指摘されている。しかし現在のところこれら背景因子がどのような機構で凝固因子,血栓形成機構などとかかわっているのかは明らかでない。

そこで本研究ではこれら背景因子と血栓症との関連を検討し,最終的に血栓症の予防,予知,早期診断法の作成に資するのを目的とする。