

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や一卵性双胎における1児死亡と他児の血栓も重要な問題である。婦人科においては、medroxyprogesterone 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. 研究方針

1. 血液の面から

最近、種々な血栓のマーカーが開発されつつあり、subclinicalな状態でも、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。現在までわかった成績を示すと次のとおりである。

III. 妊娠末期および分娩時における凝固系の優位

妊娠末期の凝固・線溶の各パラメーターについて一括してみると、図1のとおりである。

すなわち、凝固因子は第XIIIのみを除いて、他はすべて増加を示している。凝固に関するプレ

カリクレインも増加している。一方、凝固の制御に関係するアンチトロンビンIII、プロテインCやプロテインS、線溶に関与するプラスミノゲンなどは凝固因子の増加に見合うほどの増加はなく、ほぼ非妊時のレベルを保っている。つまり、妊娠時には凝固系が優位で、その制御系は凝固系の優位に追いついていないといえる。

酵素の性格を持つ凝固因子(プロトロンビン, VII, IX, X, XIおよびXII因子)はふだん非活性型の酵素原として血中に存在しているものであり、これらの酵素原の増加はあっても、直接には凝固亢進を意味するものではない。

しかしながら、血管内でのトロンビン生成を示すSFMC, FDP D-dimer, TAT, 血管内での線溶亢進を示すFDP D-dimer, PAP(またはPIC), 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。

IV. 卵巣過剰刺激症候群における凝固性亢進状態

体外受精の日常診療化に伴い卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome, 以下OHSSと略)の発生が多くなっている。本症候群の場合、時としてDICや血栓が合併することが問題となってきた。

ここでは、OHSSにおける凝固線溶系の動態を調べた。その結果、本症候群ではプレカリクレインの活性化、過凝固状態、線溶亢進、ヘマトクリットの上昇などが起こることがわかった。

方 法

排卵誘発の方法はhMG(human menopausal gonadotropin)にgonadotropin releasing hormone(GnRH) agonistの併用療法により、卵胞

を発育成熟させ、hCG (human chorionic gonadotropin) 注射後採卵する方法である。採卵卵に媒精を行い、受精を確認した後、子宮内胚移植を行う。胚移植前後において、経時的に採血し、プレカリクレイン、高分子および低分子キニノゲン、TAT、PIC および estradiol 値を調べた。

成 績

(1) OHSS 発生率

190採卵周期あたり、15例(約8%)のOHSS発生であり、移植周期あたりでみると約10%の発生であった。

(2) OHSSの発生とエストロゲン

以前から、血中エストロゲン(estradiol)が高値な場合にOHSSが発生するといわれてきたが、今回の検討でも、OHSSの発症例は大部分がestradiolレベルは4,000pg/ml以上のものであった(図2)。

(3) OHSSの発症と妊娠および発症時期

OHSSは妊娠成立群に発症し易い。妊娠非成立群のOHSSは移植後3日目頃に発症し、5日目頃には軽快するが、妊娠成立群では発症がやや遅く、軽快するまでにもより時間がかかった。

(4) プレカリクレイン

プレカリクレインは生理的な排卵の場合でも、排卵3日ほど前に低下を示すが、胚移植患者でもやや低値を示しながら推移し、OHSS発症群ではさらに低下するが、非発症群では移植後回復傾向を示した(図3)。

(5) 高分子および低分子キニノゲン

平均値でみると、高分子キニノゲンも低分子キニノゲンも大きな変動はないように思われたが、同一人について継続的にみみると、OHSS患者では高分子キニノゲンとプレカリクレインは胚移植後、著明な低下を示した後に回復した(図4)。これに反して、低分子キニノゲンは軽度に低下したのみであった。

(6) TAT

TATはOHSS発症群および非発症群ともに増

加傾向を示したが、発症群の方が一般的に高値を示した(図5)。

(7) PIC

PICはOHSS非発症群ではほとんど変化を示さなかったが、発症群では著増を示した(図6)。

(8) ヘマトクリット値

ヘマトクリット値は、すでに採卵前からOHSSの合併の有無にかかわらず、やや高値を示していた。これは前述のプレカリクレインがこの時期に既に低下していたことと考え合わせると、この頃からカリクレインの活性化があり、血管透過性は亢進しているものといえる。OHSS発症群ではヘマトクリットはさらに高くなり、その後次第に正常化した。一方、OHSS非発症群ではさらなる高値は示さず、正常化に移行した(図7)。

(9) 血液濃縮指数, hemoconcentration index, HCI

寺尾および小林は治療後Ht/治療前Ht比をHCIとして検討し、次のような成績を得ている。

HCIを1.2以上と1.2未満で分けるとそれぞれ5例づつとなり、平均が1.35および1.05で $p < 0.01$ の有意差がみられた。したがって、 $HCI \geq 1.2$ を重症、 $HCI < 1.2$ を軽症と分類することにした。それぞれにつき凝固線溶系因子としてATⅢ活性、TAT、PIC、D-Dimer FDP、Prekallikrein活性(PPK)を測定してみた。ATⅢ活性は65~124%までの変動をみたが、一般的に発症後は低値で、症状の軽快とともに改善していた。しかし、重症群と軽症群との間に差はみられなかった。TATは全体に高値を示し、最大13.4ng/mlであった。重症群でも低値を示すものや、軽症群でも高値(12.4ng/ml)を示すものがあり、両群間で差でみられなかった。PICは非妊時に比し高値を示し、重症群では全例2.0 μ g/ml以上であった。軽症群では1例(軽症群の中で最も重症な症例、PIC 2.6 μ g/ml)を除きすべて2.0 μ g/ml未満であった。D-Dimerも非妊時に比し高値を示し、最大1.383ng/mlであったが軽症群でも高値例がみられた。しかし、全体として重症群の方

が高値であった。プレカリクレインは 9~102%と変動が大きかったが、重症群も軽症群も低値例がほとんどであり、OHSSにおける血液凝固亢進を明瞭に示唆する結果といえよう。問題の脳梗塞合併例は、妊娠3週6日に頭痛、嘔気、記憶障害で発症した。発症時 HCl 1.33, ATⅢ活性83%, TAT 11.9ng/ml, PIC 3.6 μ g/ml, D-Dimer 1.383ng/ml, Fibrinogen 516mg/dl, K 5.2mEq/l, BUN 29.1mg/dl, クレアチニン2.4mg/dlであった。本症例と他の9例の結果より、血栓症の危険値を HCl 1.3以上, TAT 10ng/ml以上, PIC 3.0 μ g/ml以上, D-Dimer 1,000ng/ml以上とした。また、血中 estradiol 5,000pg/ml以上もハイリスク群と考えてよい。

考 察

生理的排卵の72時間程前にカリクレインの活性化があることが知られている。卵巣刺激による過排卵ではプレカリクレインや高分子キニノゲンの低下がみられ、キニン産生の亢進がうかがえる。そのために、透過性亢進による腹水や胸水の出現、高ヘマトクリット状態を招くものと推定された。

また、ピルによる血栓形成傾向は、その中に含まれるエストロゲンの含有量の大きさに比例するといわれている。正常月経周期のもっとも estradiol値が高くなる時期でさえも、その血中濃度は平均 200pg/ml程度である。OHSS 発症群では 5,000pg/mlと20倍以上にもなるので、そのために過凝固状態が惹起されるものと考えられる。しかし、この過凝固状態はプレカリクレインの活性化を介しての二次的なものか、あるいは別物であるかは不明である。

いずれにしても、卵巣過剰刺激症候群では、ヘマトクリットが高く、過凝固状態にあるので、血栓やDICを合併し得る。現実にもそのような報告もなされている。したがって、排卵誘発にあたっては、せめてヘマトクリットだけでも注意して測定し、血栓防止につとめる必要がある。

V. 血液レオロギー

貝原らはレオロギーに関わる問題として、赤血球および白血球の変形能 filterability をとりあげた。

微小血管における赤血球や白血球の変形能 (filterability) は血流に対して大きな影響を及ぼし、血栓形成に際し重要な役割を演じていることが知られている。特に白血球では、その放出物質が血管壁に異常をもたらすため、血栓形成に重要な役割を演じている。

そこで、産婦人科領域で血栓が好発しやすいとされている疾患(状態)、即ち、妊娠、分娩、妊娠中毒症、悪性腫瘍(卵巣癌)、手術後ならびに感染症などにおいて、赤血球ならびに白血球の変形能を測定し、血栓形成との関係を考察した。

方 法

対象は正常非妊婦20例、正常妊婦40例、重症妊娠中毒症6例、卵巣癌(末期)6例、PID 5例ならびに良性腫瘍のため開腹手術を受けた患者6例である。

変形能 (filterability) は、St. George Filterometer を用い、室温で測定した。ヘパリンで凝固を防止した血液を遠心分離し、赤血球を CBS (pH 7.4, 295 mOsm/kg) で洗浄し、10%赤血球-PBS-suspensionを作成し、赤血球変形能測定に用いた。さらに好中球の PBS-suspension (1,000/mm³) を作成し、白血球変形能測定に用いた。これらの suspension が 4cm H₂O の陰圧のもとに 5 μ の pore を有する nucleopore filter membrane を通過する際の流量の減少率から目づまり度を判定し、これを clogging rate として表わし、変形能の指標とした。

結 果

(1) 赤血球変形能 (表1)

赤血球変形能は妊娠時には非妊時に比較して有意に減少している。特に分娩中~直後に比べて変形能は著しく減少している。

重症妊娠中毒症では正常妊娠に比較して赤血球変形能には有意差は認められない。

卵巣癌（末期）やPID では赤血球変形能の低下が著しい。

手術前と手術後では赤血球変形能には有意差は認められない。

(2) 白血球変形能（表2）

白血球変形能は妊娠初期～後期では非妊時と比較して差は認められないが、分娩中～直後には有意に低下している。

重症妊娠中毒症では正常妊娠に比較して変形能には差は認められない。

卵巣癌（末期）やPID では変形能の著しい低下が認められる。手術後の変形能は術前に比較して有意に低下している。

考 察

産婦人科領域の血栓好発状態における赤血球ならびに白血球変形能は、ともに分娩時、卵巣癌（末期）およびPIDなどで減少していることが判明した。また、手術によって白血球変形能は低下することが判明した。しかし、血栓好発状態と考えられている重症妊娠中毒症では正常妊娠に比較して有意差を認めることができなかった。

従来より赤血球の変形能が低下すると、微小循環が障害されて血栓形成が促進されると考えられていたが、最近では血栓形成に際し白血球変形能の低下がより重要と考えられるようになった。変形能が低下した白血球は微小血管を閉塞し、活性化された白血球がプロテアーゼや酵素ラジカルなどが放出され血管壁を障害し、血栓形成をもたらすと考えられている。

本研究では、さらに、PIDなどの感染症や手術後に白血球変形能が減少することが明らかにされた。血栓形成をきたしやすい産婦人科の疾患（状態）における手術や感染に際しては、血栓の発生に特に留意しなければならないといえる。

今 後 の 問 題

1. 産科領域

絨毛間腔の血栓が胎児発育に及ぼす影響、一卵性双胎の1児死亡と他児の取扱いなどは本研究班で取りあげるべき今後の課題のひとつである。

2. 婦人科領域

ピルおよびmedroxy progesteroneと血栓症との関係も明らかにしなければならない問題のひとつである。

表1 赤血球変形能

	例数	clogging rate (/ml) (平均値±S.D.)	
非妊婦	20	1.10±0.65	
妊娠初期	10	2.35±1.57	非妊婦と比較して p<0.01
妊娠28~35W	11	2.15±1.47	" p<0.02
妊娠36W~	17	1.86±0.65	" p<0.01
分娩中~直後	11	2.50±2.13	" p<0.02
卵巣癌(末期)	6	2.78±2.63	" p<0.02
P I D	5	4.43±5.65	" p<0.05
重症妊娠中毒症	6	1.54±0.91	妊娠36W~と比較して N.S.
手術前	6	2.48±1.78	
手術後	6	3.28±2.27	手術前と比較して N.S.

表2 白血球変形能

	例数	clogging rate (/ml) (平均値±S.D.)	
非妊婦	20	6.38±0.87	
妊娠初期~中期	10	6.72±0.81	非妊婦と比較して N.S.
妊娠後期	19	6.70±0.98	" N.S.
分娩中~直後	11	8.70±1.48	" p<0.01
卵巣癌(末期)	6	7.74±1.25	" p<0.01
P I D	5	7.40±1.00	" p<0.05
重症妊娠中毒症	6	7.68±1.44	妊娠後期と比較して N.S.
手術前	5	5.72±0.49	
手術後	5	7.03±0.76	手術前と比較して P<0.02

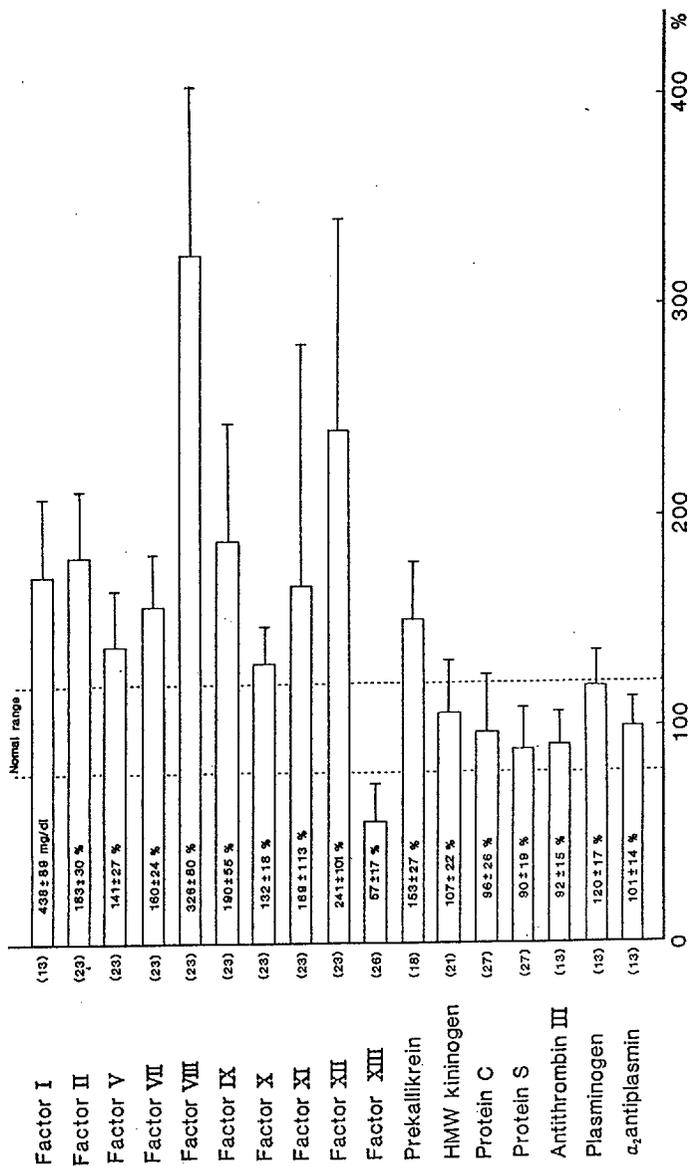


図1 妊娠末期における凝固・線溶系の各種パラメーター

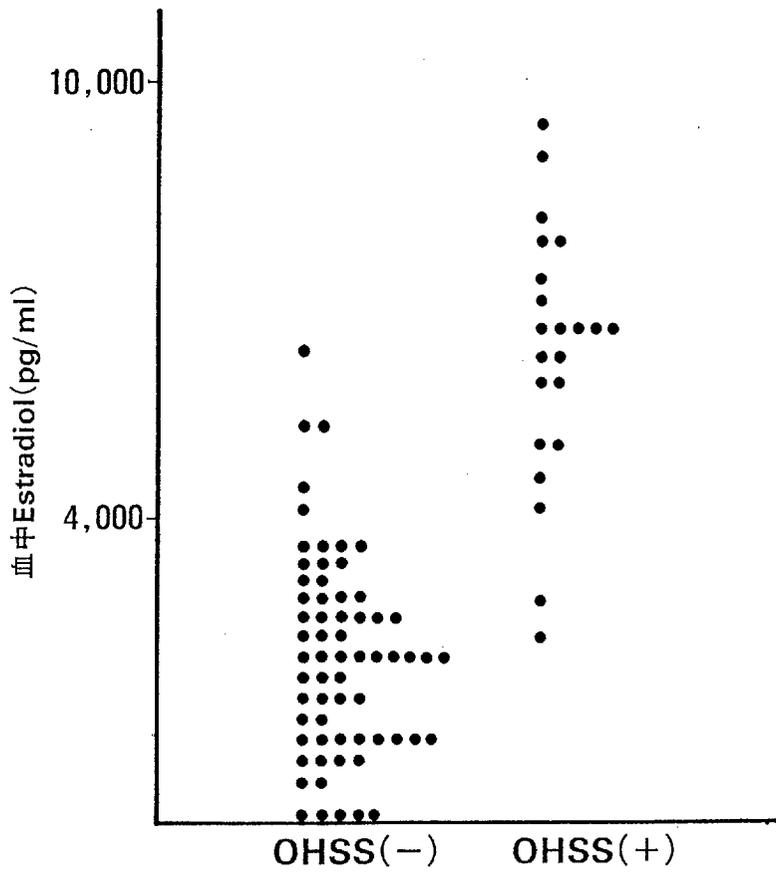


図2 OHSS発症例と非発症例とにおける血中E₂値

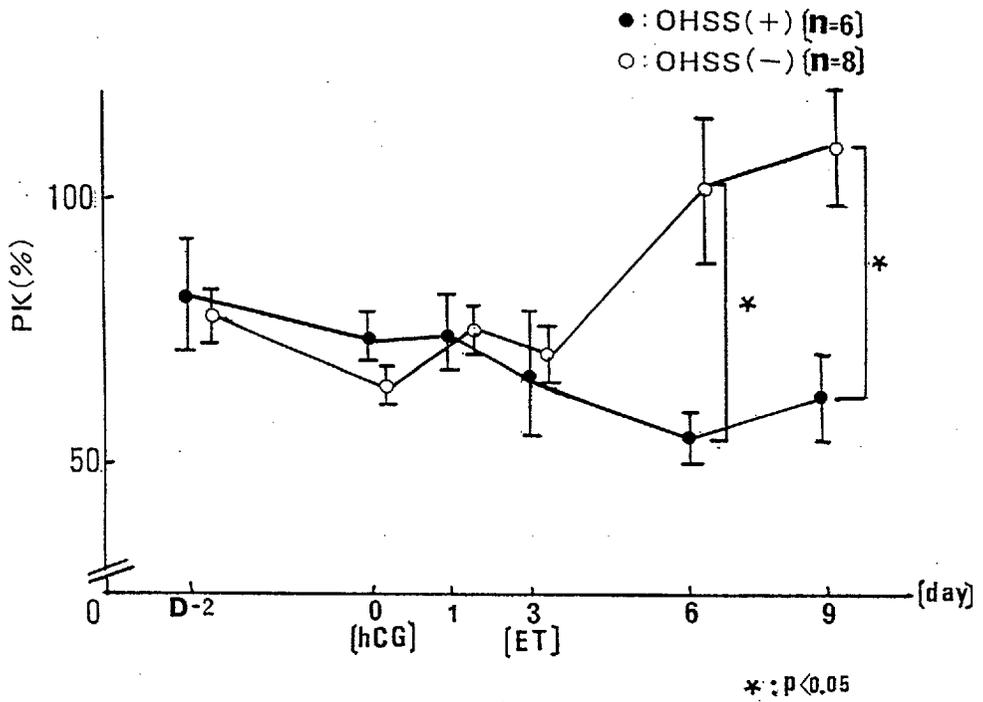


図3 体外受精患者におけるプレカリクレインの推移

ET: embryo transfer

症例 (H. T. 26y.o. 1G0P)

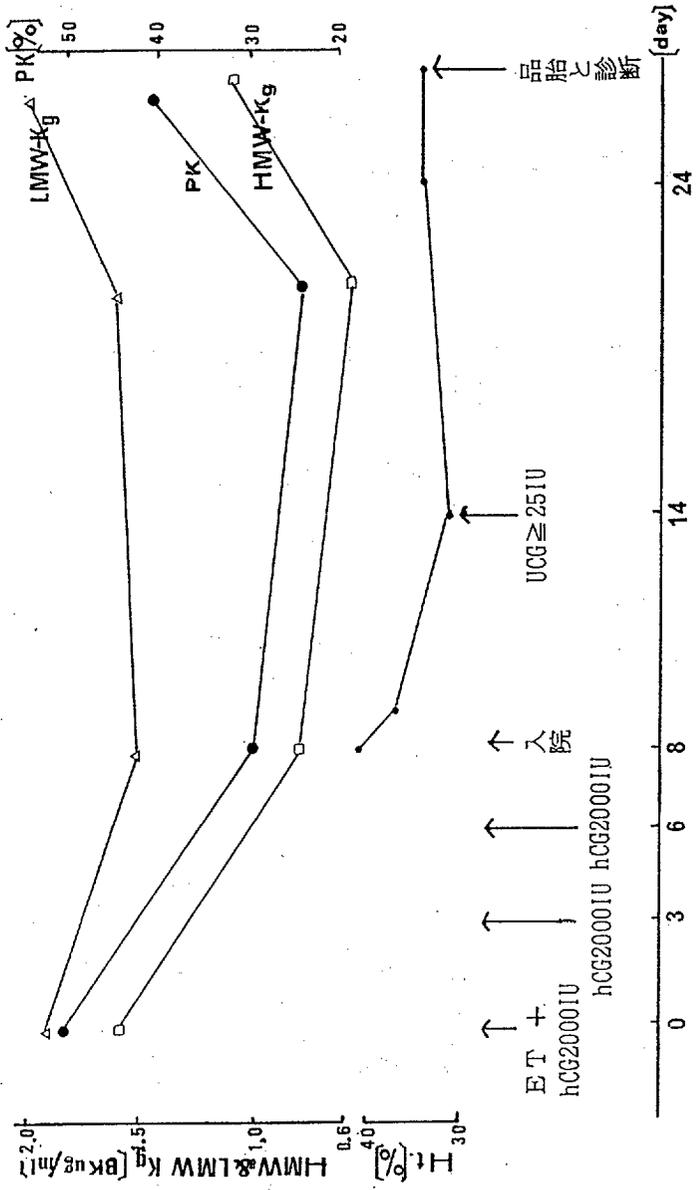


図4 同一例におけるプレカリクレイン、高分子および低分子キニノゲンの変動

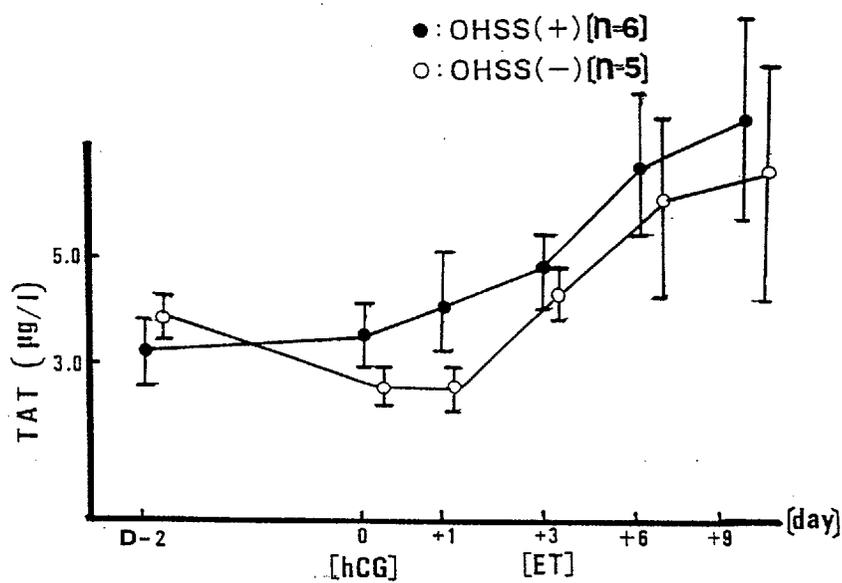


図5 体外受精患者のTATの推移

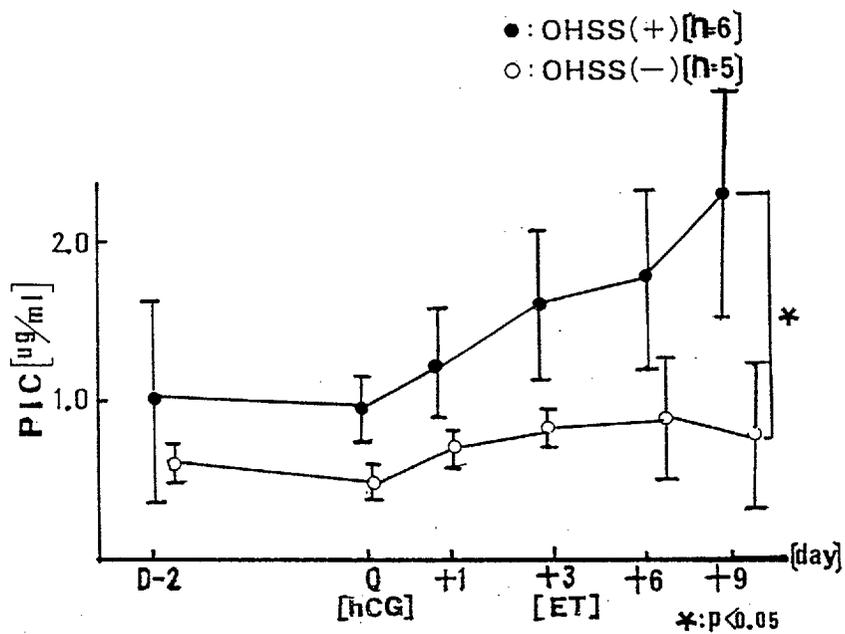


図6 体外受精患者のPICの推移

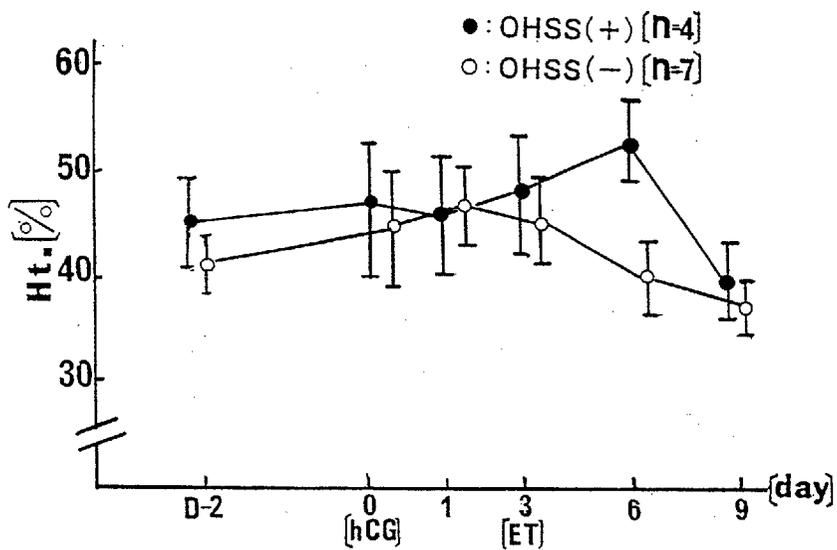
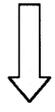
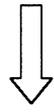


図7 体外受精患者におけるヘマトクリット値の推移



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や一卵性双胎における1児死亡と他児の血栓も重要な問題である。婦人科においては、medroxyproges-terone 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。