

2) 血栓の背景因子

1. 研究目的

産科領域において血栓症は妊娠中毒症の発生や子宮内胎児死亡の原因との関連や、また産褥時の合併症として知られているが、一方婦人科領域でも血栓症とホルモン、手術、悪性腫瘍、感染症などとの関連も知られている。しかし血栓症の背景因子と考えられるものがどのような機構で関与しているかは現在なお明らかではない。

そこでこの研究では血栓症症例を解析しその発生に関与すると思われる因子を明らかにするとともに、血栓発生に関わる血管壁の背景因子について基礎的な検討を行い、背景因子と血栓症との関連から血栓症の予防、予知、早期診断法に有用な手段の作成に資することを目的としている。

2. 血栓症症例における既往歴、家族歴、手術歴について

旭川医科大学において1977年から1990年までの間に血栓または塞栓と言う診断の付いた患者についてはその背景因子が解析された。

検索母数は38784件であり、血栓、塞栓としての診断が適当な172例について既往歴、家族歴、手術歴、及び血液凝固検査成績を検討した。

172例中女性は62例で、男性は110例。その平均年齢はそれぞれ 55.8 ± 15.7 と 61.2 ± 14.9 で5%レベルで有意に女性が若年であった。血栓の部位は下肢と脳に多く、動脈、静脈はほぼ同じ頻度であった(表1)。

既往歴には高血圧、心疾患、呼吸器疾患が多く、家族歴では心疾患、糖尿病がみられた。

手術歴では腹部手術が48例と多く、術後血栓症としては手術当日より2週間で発症し、下肢血栓症が多かった。(表2, 表3)

血液凝固検査ではPT, APTTの延長, フィブリノーゲンの高値, AT-Ⅲの低値, FDPの高値がみられた(表4)。

このような解析から女性では若年でも血栓症の発生が多い傾向のあること、手術侵襲、ことに腹部手術などが血流の変化や血管壁への影響などとともに血栓の誘引となり得ることが示唆された。

3. 血栓の背景因子—妊娠中毒症モデルにおける血管壁の異常

血栓症は妊娠、分娩、産褥時及び手術、悪性腫瘍や感染時など種々の疾患時に見られるが、その発症に血管壁の因子が関与していることはいうまでもない。

なかでも妊娠中毒症は血栓、特に微小な血栓を生じやすいことが知られているので妊娠中毒症のモデルとして妊娠高血圧自然発症ラット(妊娠SHR)をもちいて血管壁の各種薬物に対する反応性を検討した。

方法はSHRおよび対照としてWister系Kyoto(WKY)のそれぞれの妊娠時及び非妊時の胸部大動脈のらせん状標本作製し、その等尺性張力におよぼす薬物の影響を見た。

その結果妊娠SHRでは食塩負荷群においてnorepinephrineなどの昇圧物質に対する反応性が亢進していた。(表5) このような成績から妊娠中毒症では各種昇圧因子および降圧因子の複雑な変化とともに血管そのものが攣縮しやすい状態になっていることを意味し、各種凝固因子の異常と相まって血栓、ことに微小血栓の背景因子となっていることを示唆している。

また妊娠SHRにおける昇圧物質に対する血管の攣縮反応はカルシウム拮抗剤で十分に抑制されることも明かであると報告され、カルシウム拮抗剤の妊娠中毒症への有用性が示唆されるとともに、血管壁の攣縮抑制から血栓形成の予防へも有用であろうとも考えられた。(表6, 表7)

4. 血栓の背景因子—白血球による血管内皮傷害

血栓の形成には血管壁の傷害、血流の異常、血液成分の異常という3つの要因のあることが知られているが、血管壁の表面で血液と直接接している血管内皮細胞は正常な状態では抗血栓作用を持っている。そしてこの内皮細胞が傷害されると血栓の形成が始まる。内皮細胞の傷害はいろいろな物理的因子や化学的因子で起こるが、活性酸素による酸化的ストレスもその一因である。

生体内での活性酸素発生源として好中球があるが、好中球は感染症時の微生物や免疫複合体の貪食やコンカナバリンA (Con-A)、フォルボールエステル (PMA) などの刺激で活性化され活性酸素の産生、放出が見られる。活性酸素の寿命は短くその傷害発生には発生源と標的細胞が近接していなければならないが、内皮細胞と好中球は接触しており傷害の発生が考えられる。

妊娠中毒症患者の好中球は、骨盤死腔炎などの感染症患者の好中球と同様にすでに活性化された状態にあり中毒症患者好中球をクロムでラベルした培養内皮細胞と接触させると細胞傷害が起こりクロムの流出がみられる。(図1, 図2) このことから中毒症妊婦などでは内皮細胞の傷害、血栓の形成が起こりやすい状態になっていると思われる。一方好中球はPMAなどの刺激により活性化され superoxide を産生するが、この産生はDHEAの添加で抑制された。(図3)

中毒症患者の活性化された好中球における活性酸素産生を抑制することができれば内皮細胞の傷害を予防できると考えられるので、中毒症患者の好中球をDHEAとともにクロムでラベルした内皮細胞と培養した。その結果3例の中毒症患者由来の好中球のいずれにおいても内皮細胞よりのクロムの流出は抑制され、DHEAの内皮細胞保護効果が観察された。(図4) DHEAは体内で産生されておりその濃度を調節することで内皮細胞を保護し、血栓形成を予防できる可能性が示唆される。

5. まとめ

今回の検討より血栓症発生の背景因子として中毒症などの妊娠異常とともに腹部などの手術侵襲も考慮することが必要であろうと考えられたが、これらは血栓発生の要因である血管壁の因子と関係していると思われる。

そして中毒症モデルの検討から血管の攣縮が血栓の発生と関係することや活性化された好中球が血管内皮細胞を傷害し、やはり血栓形成と関係する可能性が示された。そしてそれらの予防法としてカルシウム拮抗剤や、DHEAの有用性が示唆された。

今後はこれらモデルにおける検討と血栓症症例における検討を結びつけ背景因子の面からの血栓予防法を示したい。

表1. 血栓部位

部位	例数	(女)
下肢	92	(26)
脳	57	(19)
心房	14	(7)
肺	8	(5)
網膜	12	(7)
上肢	6	(2)
腎	2	(1)
冠動脈	3	(1)
心室	1	(0)
腸間膜	2	(0)
門脈	4	(3)
その他	13	(6)

(四肢1、腸骨動脈2、心臓内1、肛門1、
下大静脈1、足底1、不明6)

表2 手術歴

手術歴	女
腹部	48例 (25)
2回開腹	5例 (4)
3回開腹	5例 (3)
胸部	12例 (2)
頭部	5例 (2)
肛門	5例 (1)
眼	2例 (1)
他	42例

表3 手術後の血栓症

ID	手術日	術式	病名	手術時間	出血量	輸血
年齢	性	血栓発症日	血栓名			
0988425	H1.4.3	TUR	前立腺肥大症	50分	少量	-
76	男	H1.4.17	左大腿血栓性静脈炎			
0828815	S58.8.26	胆嚢摘出+総胆管切開	総胆管結石	4時間9分	216ml	-
59	女	S58.9.1	肺塞栓症			
1256908	S62.7.3	左大腿骨頭骨切術	大腿骨頭壊死	3時間10分	160ml	-
33	女	S62.7.18	左下肢血栓性静脈炎			
0923868	S56.8	術式不明	腸閉塞	他院での手術		
30	女	術当日	脳血栓			
0896551	S62.8.28	脊椎前方固定術	腰部椎間板症	4時間30分	1340ml	800ml
54	男	2W	下肢血栓性静脈炎			

表 4 血液凝固検査

	例数	平均	最大	最小	0.8以下	0.9以下	1.1以上	1.2以上
PT	95	1.067	1.64	0.91	—	—	22(23.2)	10(11.5)
A P T T	94	1.062	3↑	0.66	6(6.4)	22(23.4)	25(26.6)	11(11.7)
					150以下	200以下	400以上	600以上
7イリノゲン (n:200-400)	93	319.4	2210	105	2(2.2)	10(10.8)	14(15.1)	4(4.3)
					70以下	83以下	115以上	
A T-III (n:83-115)	90	91.42	130	51	8(8.9)	26(28.9)	5(5.6)	
					0-10	10-20	20-40	
F D P (n<10)	92	84例	6例	2例				

表 5

CONTRACTILE RESPONSES OF SHR AND
WKY THORACIC AORTA TO NOREPINEPHRINE

	agonist	Maximum Contraction (ratio to 60mMK ⁺)	pD ₂ value (-logM)
SHR	Control (n=14)	1.34 ± 0.38	8.53 ± 0.17
	1% NaCl (n=12)	1.67 ± 0.52	8.87 ± 0.48
	1.5% NaCl (n=20)	1.97 ± 0.17*	9.36 ± 0.76*
WKY	Control (n=15)	1.45 ± 0.33	8.53 ± 0.33
	1% NaCl (n=12)	1.61 ± 0.27	8.74 ± 0.82
	1.5% NaCl (n=20)	1.70 ± 0.19	8.80 ± 0.25

*p < 0.05 (in comparison with control) (M ± SD)

表 6

INHIBITORY EFFECT OF NICARDIPINE
ON THE CONTRACTILE RESPONSE TO
NOREPINEPHRINE

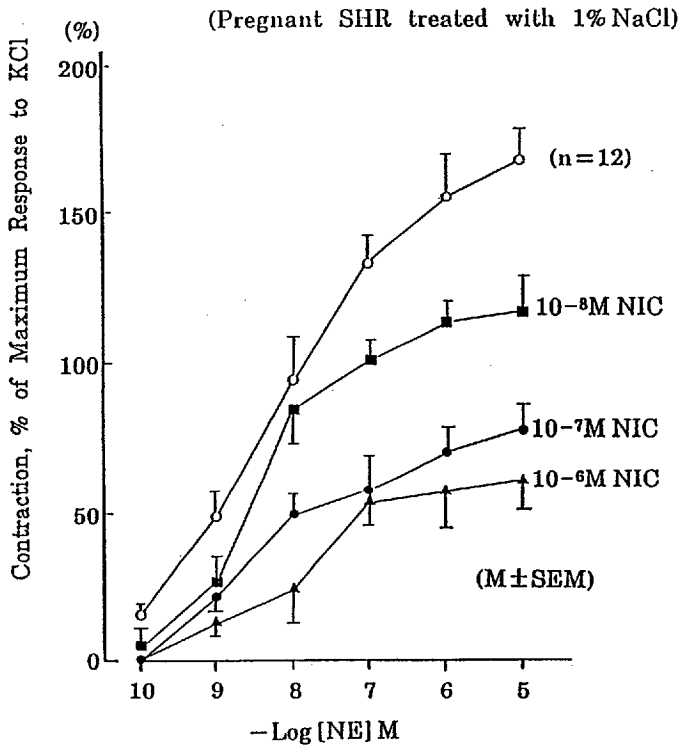
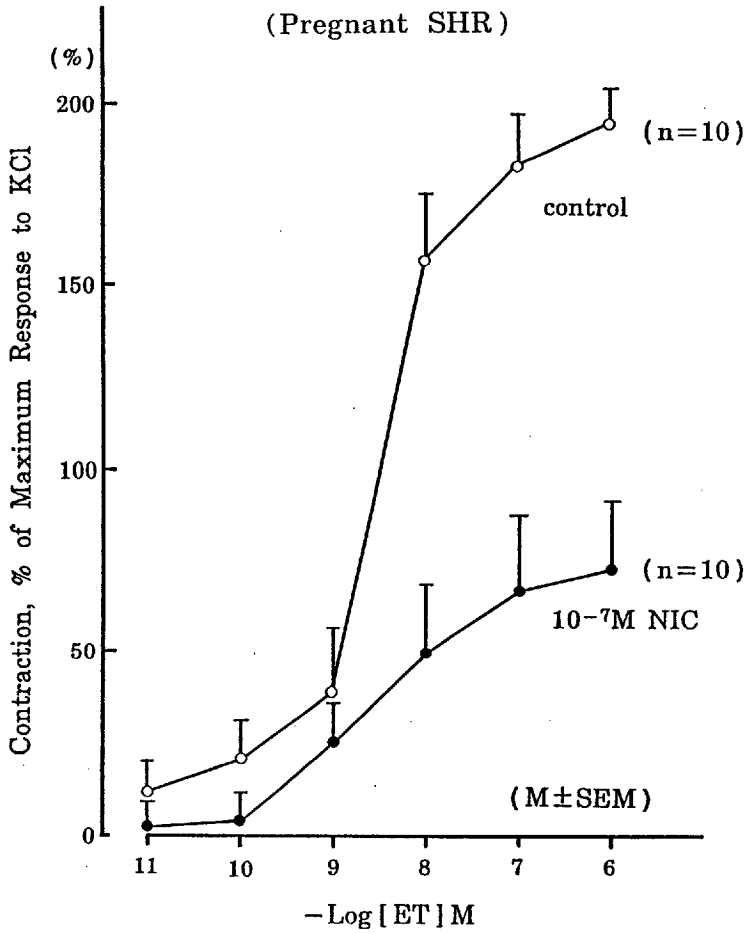
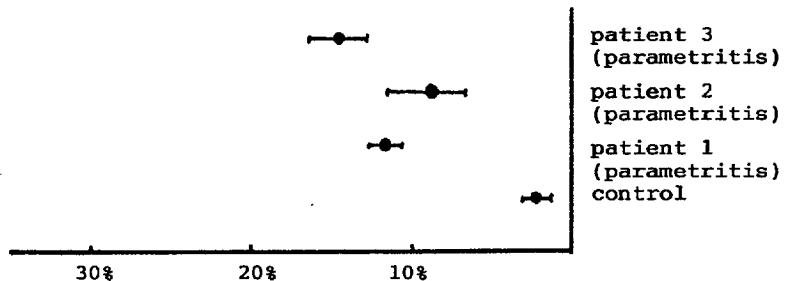


表 7

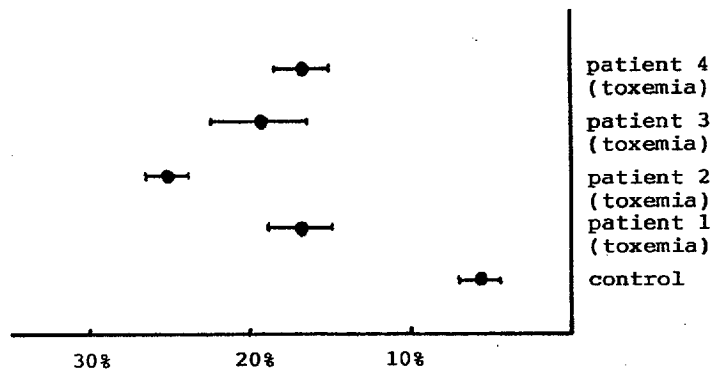
INHIBITORY EFFECT OF NICARDIPINE
ON THE CONTRACTILE RESPONSE
TO ENDOTHELIN





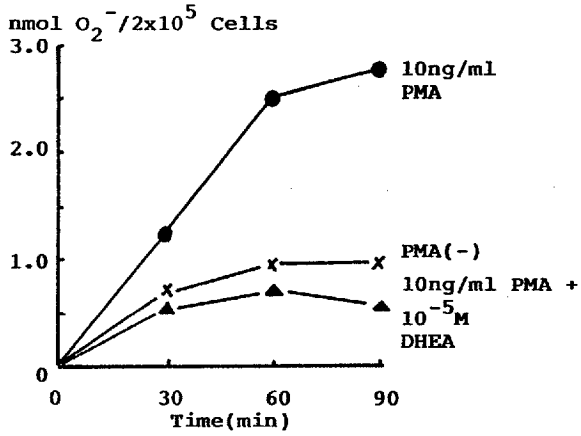
Effect of PMN of patients with parametritis on the release of ^{51}Cr from endothelial cells

⊠ 1



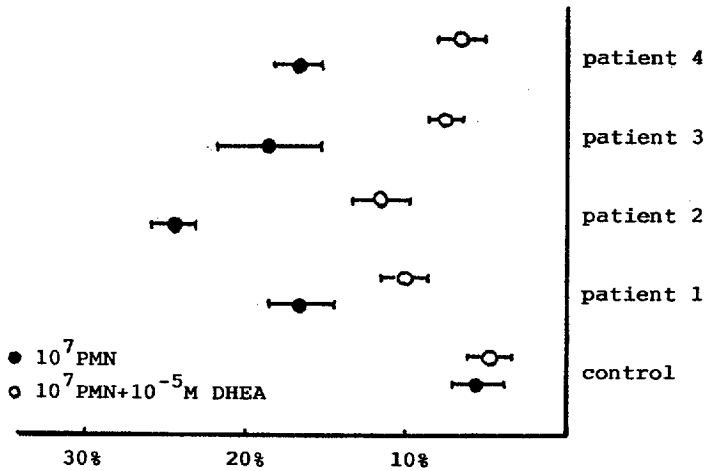
Effect of PMN on the release of ^{51}Cr from endothelial cells

⊠ 2



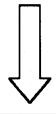
Time course of superoxide production in endothelial cells and the effect of DHEA

☒ 3



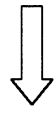
Effect of PMN of toxemia patients on the release of ⁵¹Cr from endothelial cells

☒ 4



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



1. 研究目的

産科領域において血栓症は妊娠中毒症の発生や子宮内胎児死亡の原因との関連や、また産褥時の合併症として知られているが、一方婦人科領域でも血栓症とホルモン、手術、悪性腫瘍、感染症などとの関連も知られている。しかし血栓症の背景因子と考えられるものがどのような機構で関与しているかは現在なお明らかではない。

そこでこの研究では血栓症症例を解析しその発生に関与すると思われる因子を明らかにするとともに、血栓発生に関わる血管壁の背景因子について基礎的な検討を行い、背景因子と血栓症との関連から血栓症の予防、予知、早期診断法に有用な手段の作成に資することを目的としている。