

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) 血栓の血液因子

血栓形成の3要因として、古くから、血管壁の異常、血液性状の異常(ATⅢ、プロテインCやプロテインS、プラスミノゲンなどの欠損症や異常症など)、および血流の停滞があげられている。

そこで、秋田大学グループは主として血管壁を中心に、浜松医科大学グループは血液性状の立場から、帝京大学グループは主としてレオロジーの立場から血栓症の予知および予防について追求した。

1. 血管壁の抗血栓機序から

生体には幾重もの抗血栓機序があって血液の流動性が保たれ、循環が維持されている。すなわち、血管壁のヘパラン硫酸、トロンボモジュリン、リポ蛋白関連抗凝固物質(LACI) ADP分解酵素、カルフォバインディン、プロスタサイクリン合成酵素、プラスミノゲンアクチベーターなどがこれに当たっている。また、血管内皮が健康なかぎり、血液凝固系は活性化されることなく、流動性が保たれる。血中にはアンチトロンビンⅢ(ATⅢ)が存在して、血管壁のヘパラン硫酸と協同して抗血栓的に作用している。

ここでは主として thrombin antithrombin Ⅲ complex (TAT) について述べる。

血管内でトロンビンが生じると、トロンビンは多彩な働きをする。

そのひとつは、本来の止血機構に関与することである。すなわち、トロンビンはフィブリノゲンに作用してフィブリンを形成する。

また、カルシウムの存在下で第XⅢ因子を活性化して、フィブリン分子間の架橋形成により、フィブリンを安定化する。さらに、血小板を活性化する。

トロンビンは血管壁のトロンボモジュリンと結合すると、プロテインCを活性化する。活性化プロテインCはトロンビンで修飾を受けた第V因

子や第Ⅷ因子を分解して、これを不活化してしまう。すなわち、トロンビンはトロンボモジュリンと結合すると、本来の凝固活性を失い、逆に凝固制御因子として作用するようになる。

一方、血中のトロンビンはATⅢと結合してTATとなる。TATの血中出現は、したがって、トロンビンが血中に生じたことの証拠となり、DICの分子マーカーとして利用されている。一般にはDICの時に上昇し、その治療によって、TATは低下するとされている。ところが、短い時間間隔で、抗凝固療法中のTATを追跡してみると、一過性にTATがしばしば上昇することが観測される(図1)。

なぜそうなるかを臍帯静脈を用いて調べてみた。

臍帯静脈を緩衝液(TBS)でよく洗った後、トロンビン溶液を流す。トロンビンは臍帯血管のヘパラン硫酸-ATⅢと結合する。過剰な遊離トロンビンはTBSで十分に洗い流す。次にTBS, ATⅢ溶液, ヘパリンまたはATⅢ-ヘパリン溶液で洗って洗浄液の中のTATを測ってみると図2のとおりであった。つまり、主にATⅢによりTATが血管壁から外れて、放出されてくることを示している。

この現象は次のように説明することができる。

血管内皮細胞表面にはヘパリン様物質であるヘパラン硫酸が存在する。ヘパラン硫酸は血液中のアンチトロンビンⅢ(ATⅢ)と結合して、強い抗凝固作用を示している。血中にはトロンビンが生じると、前述のように、一部は本来の止血機構により、一部はトロンボモジュリンと結合し、他は血中の(ATⅢ)または血管壁のヘパラン硫酸-(ATⅢ)と結合する。トロンビンと結合した血管壁ヘパラン硫酸-(ATⅢ)はもはや抗凝固作用を示すことはできない。

そこに新たに(ATⅢ)が入ると、ヘパラン硫酸

— (ATⅢ) — トロンビン複合体と (ATⅢ) が競合的に作用して TAT が外れるものと思われる (図 3)。

興味あることに、ヘテロ接合の (ATⅢ) 欠損症の患者に ATⅢ療法を行なうと、TAT が血中に急増することが知られている ATⅢ欠損症では ATⅢが低下しているために、血管壁で、ヘパラン硫酸—ATⅢ—トロンビン複合体ができて、TAT を外す力が弱く、血管壁では複合体のまま存在しており、抗血栓力は弱く、血栓を生じ易い。ATⅢを補充することにより TAT が外れてくるものと考えられる。血管壁から TAT が外れれば、抗血栓力は回復することになる。

以上のことから、DIC の際の TAT の意義については、次のように解釈できる。

(1) DIC が活動的であれば、当然 TAT が血中に出現する。

(2) 一部は血管壁でもヘパラン硫酸と結合した形で TAT は存在する。ATⅢの補充により、TAT 血管壁から外れて、血中に増加する。ATⅢ補充によって、TAT の上昇が全くない場合は DIC でなかったとも考えることができる。また、ATⅢ療法により TAT が上昇するのは、血管壁の抗血栓力が低下している状態といえる。

(3) 当然のことながら、DIC が治癒すれば TAT は低下する。

II. 血液性状の立場から

主として正常妊娠、重傷妊娠中毒症 (EPH)、DIC および卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) について、その血液性状を凝固線溶の立場から追求した。

1. 正常妊娠、褥婦、EPH および DIC における凝固線溶系の変動

正常妊娠、褥婦、OHSS、EPH、DIC につき ATⅢ活性、thrombin-ATⅢ complex (以下 TAT)、2-antiplasmin-plasmin complex (以下 PIC)、D-Dimer FDP (以下 D-Dimer)、plasminogen activator inhibitor 1, 2 (PAI 1, PAI 2) お

よび tissue plasminogen activator (tPA) を測定した。方法はすべて ELISA 法である。

得られた成績は次のとおりである。

(1) ATⅢ活性は正常妊娠、産褥とも変化はなかったが、重症妊娠中毒症で軽度に低下、DIC で有意に低下した (図 4)。

(2) TAT は正常妊娠でも週数の増加に伴い有意に増加したが、産褥期には低下した。また、妊娠中毒症および DIC では正常妊娠よりも有意に増加した (図 5)。

(3) PIC は正常妊娠ではほとんど変化はなかったが、産褥期に有意に増加した。また、重症妊娠中毒症および DIC でも有意に増加した (図 6)。

(4) D-Dimer FDP は正常妊娠では後期に有意に増加し、産褥期でも増加していた。また、重症妊娠中毒症および DIC でも有意に増加した (図 7)。

(5) PAI 1 および PAI 2 は妊娠経過と共に増加し、産褥期に低下した (図 8, 9)。これは妊娠における低線溶、産褥における線溶亢進を裏づけるものである。

(6) tPA は妊娠時に著変なく、EPH や DIC で高値を示した (図 10)。

(7) 以上より正常妊娠ではとくに後半期に凝固亢進が著明となるが、産褥期ではむしろ線溶亢進が主体となることがわかった。また、重症妊娠中毒症および DIC では凝固も線溶も亢進していた。

2. OHSS について

血栓症のハイリスクとなり得る卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 10 症例につき凝固線溶系分子マーカーとヘマトクリット (Ht) を測定し、血栓症の予知を試みた。Ht に関しては OHSS 発症時の濃縮指数 (Hemoconcentration Index HCI, 発症時 Ht/正常時 Ht) で表すと $HCI \geq 1.2$ がとくに重症な OHSS としての経過を辿ることがわかった。その他のマーカーのハイリスク値は、TAT ≥ 10 ng/ml, PIC ≥ 3.0 ug/ml, D-Dimer $\geq 1,000$ ng/ml と考えられる。この中で最も簡単な検査は

Htなので、排卵誘発後は特にHtに注意し、もしHtが濃縮したら、例えば $HCI \geq 1.2$ （または $Ht \geq 45\%$ ）となったら補液にて血漿を希釈する。補液はOHSSの予防にはならないが、血栓症の予防として有用と考えられる。

III. レオロジーの面から

微小血管における赤血球や白血球の通過能(filterability)は血流に対して大きな影響を及ぼし、血栓形成と綿密な関連を有することが知られている。特に最近では、白血球の放出物質が血管壁を傷害し、血栓形成に際して重要な役割を演ずることが報告されている。

本研究では、産婦人科領域における血栓好発状態、すなわち、妊娠、分娩、開腹手術、悪性腫瘍ならびに感染症などにおいて、赤血球ならびに白血球のfilterabilityを測定し、血栓形成との関係を追求すると共に、これらの状態における血中の顆粒球(好中球)エラスターゼ濃度を測定し、その臨床的意義について考察した。

1. 赤血球および白血球のfilterability測定

St. George Filtrometerを用いた。

(1) 赤血球のInitial Relative Filtration Rate (rFR.)

rFR.は個々の赤血球の変形能を示す指標といえる。

表1に示すように、妊娠中期にはrFR.は非妊婦に比較して有意に低下し、赤血球の変形能は不良となるが、妊娠後期には正常化し、産褥になって再び低下していた。卵巣癌(末期)やPIDでは有意に低下を示すが、PIH重症や術後には変化は認められなかった。

(2) 赤血球のClogging Rate (CR) CRは赤血球による血管の目づまり性を示す指標であるが、各群間で比較すると表2に示すとおりである。

CRは妊娠中期、後期および分娩中～直後に有意に高値を示し目づまり性が亢進していた。PIH重症、卵巣癌(末期)、PIDでも有意に高値を示していた。

(3) 白血球のInitial Relative Filtration Rate (rFR.)

rFR.は個々の白血球の変形能を示す指標であるが、各群について比較すると表3のとおりである。

rFR.は妊娠、産褥、PIH、卵巣癌(末期)、PIDおよび術前、後とも正常非妊婦と比較して有意差は認められなかった。

(4) 白血球のClogging Rate (CR) CRは白血球による血管の目づまり性を示す指標であるが、各群について比較すると表4に示すとおりである。

CRは妊娠後期に有意に上昇し、分娩中～直後にかけて著明に上昇した。PIH重症では正常妊婦(後期)に比較して有意差は認められなかった。卵巣癌(末期)、PIDでは正常非妊婦に比較して有意に高値を示し、術後は術前に比較して有意に高値を示した。

2. 顆粒球エラスターゼ

測定はE. Merck社の測定用キットを用いた。結果は表5に示すとおりである。

顆粒球エラスターゼ値は、分娩後、術後ならびに悪性腫瘍(末期)で上昇していた。また、好中球1個あたりのエラスターゼ値(PMN-E Index)は各群間で有意差は認められなかった。すなわち、血中・エラスターゼの上昇は白血球数の増加に基づくものであることがわかる。しかし、卵巣腫瘍患者の一部の者や悪性腫瘍の末期患者ではPMN-E Indexは明らかに上昇していた。

すなわち、血栓好発状態では赤血球や白血球の目づまり性が亢進していた。また、白血球の目づまり性の亢進には白血球の活性化と関係のある血中顆粒球エラスターゼの増加が認められた。

IV. まとめ

血栓症発症の背景因子として血管壁、血液性状およびレオロジーの立場から検討された。

その結果、次のようにまとめることができる。

(1) ATⅢ輸注によって血管壁から遊離されてくるTATは血管壁での抗血栓能の良否を示す指標となる。

(2) 凝固線溶系のマーカーからみると、妊娠中毒症やOHSSでは血栓好発状態にあるといえる。

(3) 血液レオロジーの立場からみても、妊娠分娩、卵巣癌、PIDなどでは血栓好発状態といえる。

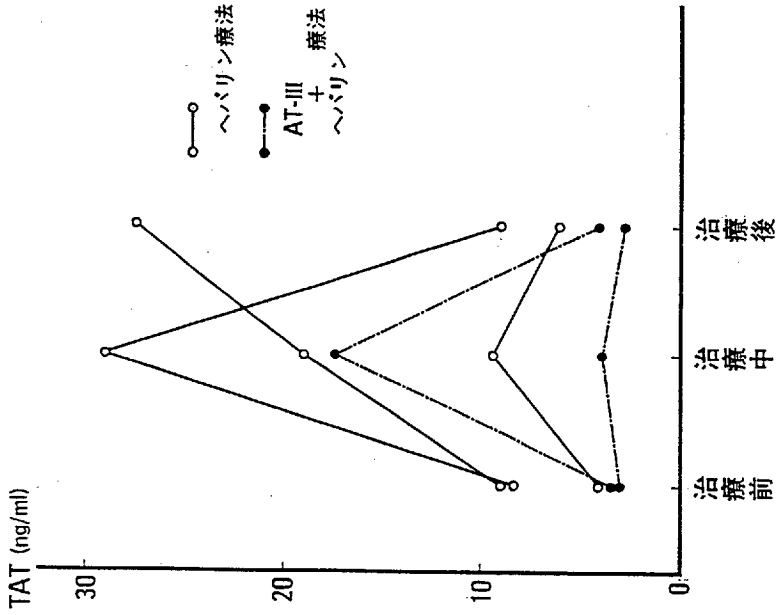


図1 抗凝固療法施行前後のTAT値の変動

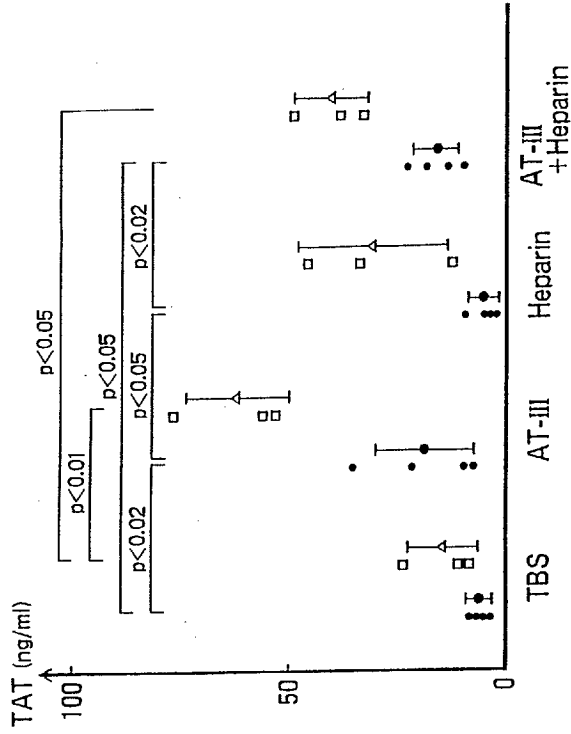


図2 AT-IIIによる血管壁からのTAT放出

●: トロンビン 1u/ml
□: トロンビン 2u/ml

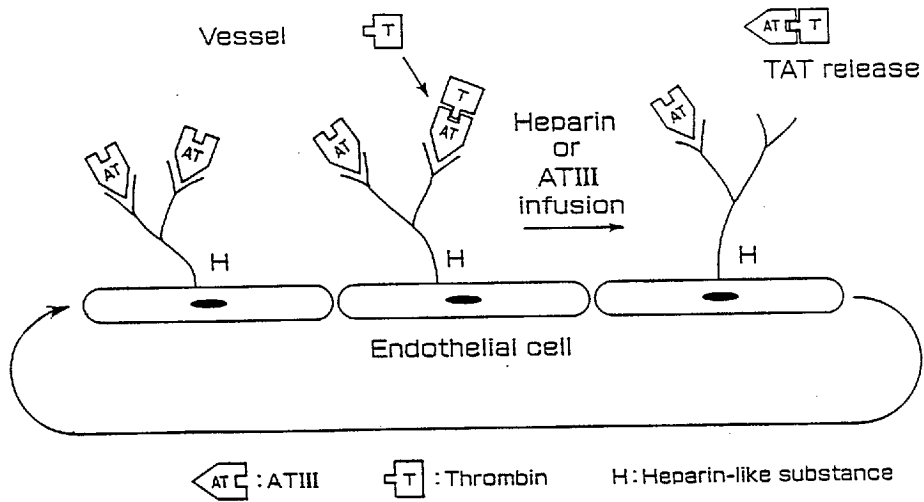


図3 血管壁におけるTAT形成と抗凝固療法によるTAT放出

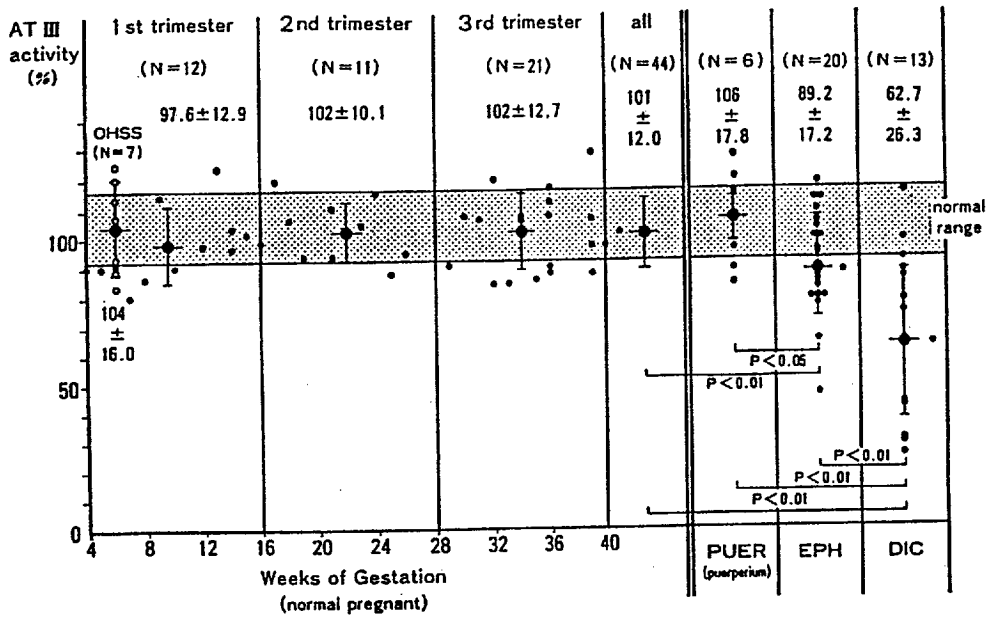


図4 正常妊娠、重症妊娠中毒症(EPH)およびDIC患者におけるAT III活性

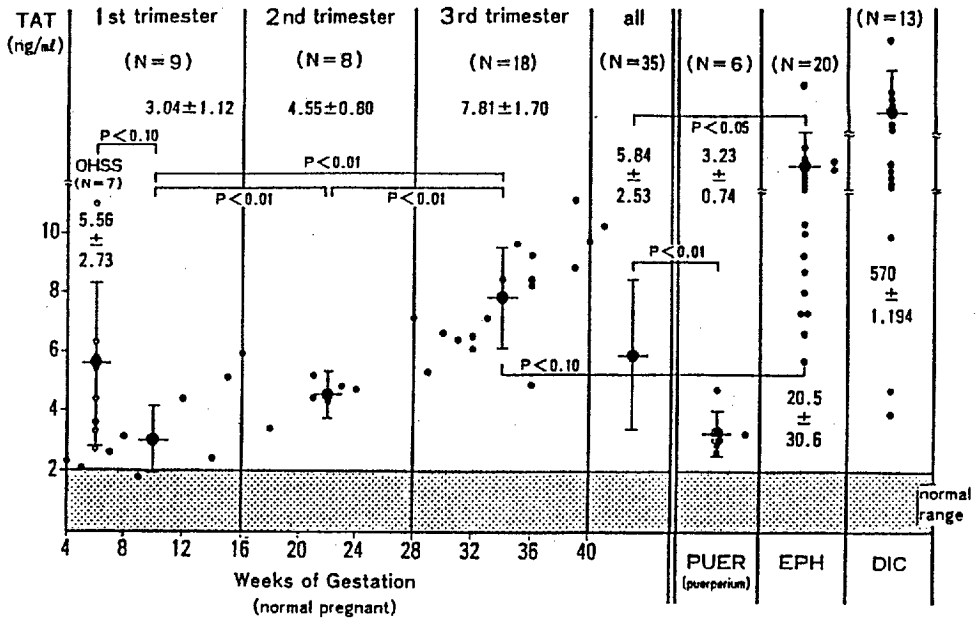


図5 正常妊娠、褥婦、EPHおよびDIC患者におけるTAT値

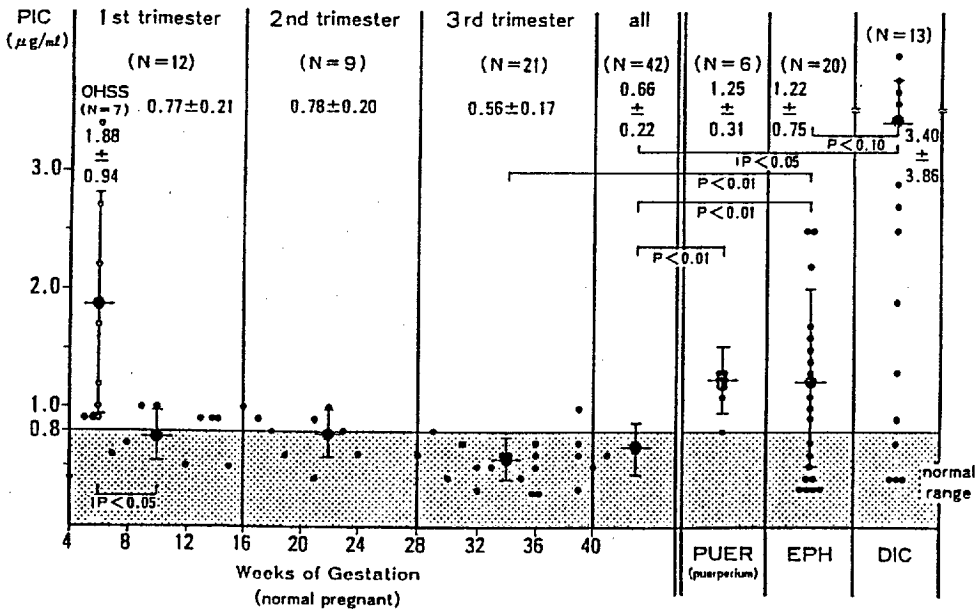


図6 正常妊娠、褥婦、EPHおよびDIC患者におけるPIC値

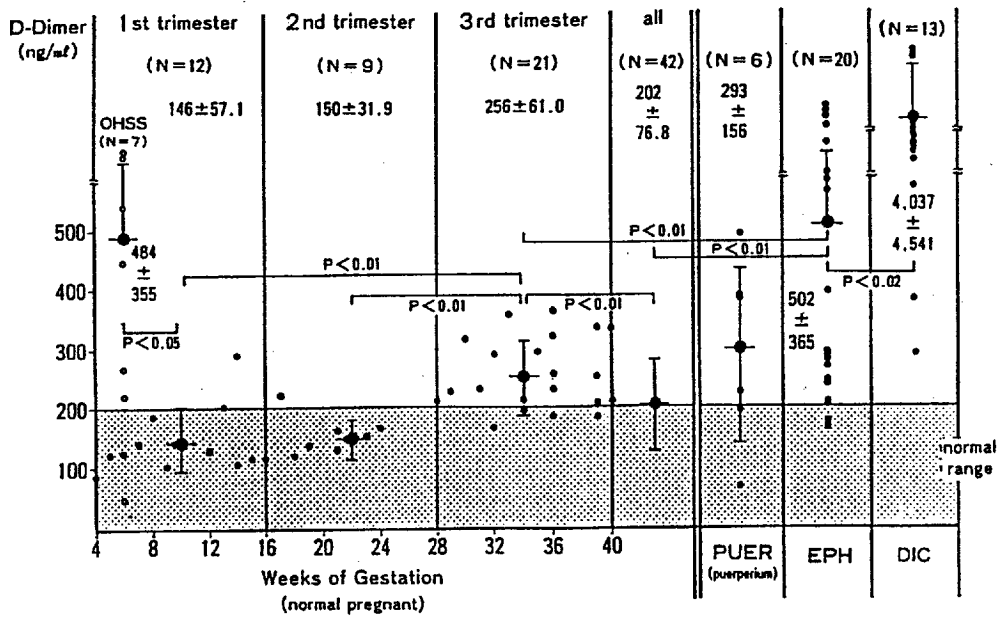


図7 正常妊娠、褥婦、EPHおよびDIC患者におけるD-Dimer値

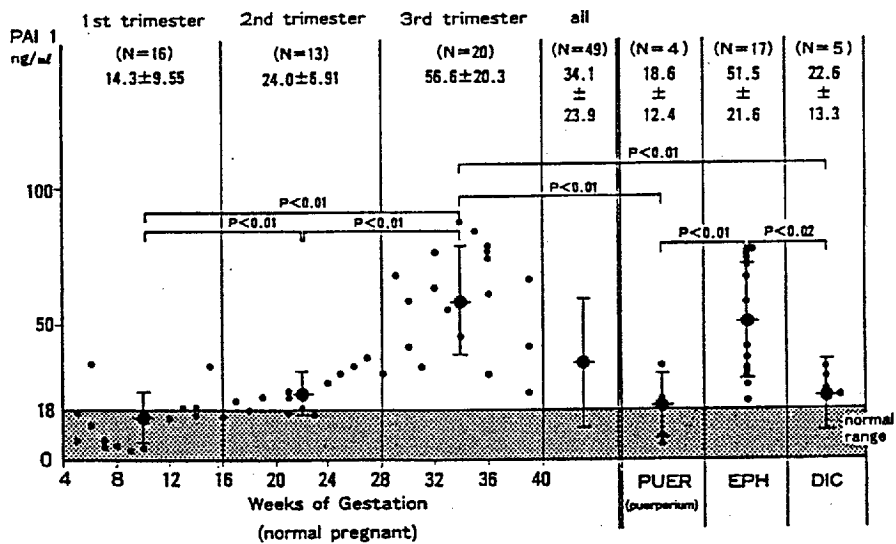


図8 正常妊娠、褥婦、EPHおよびDIC患者におけるPAI 1抗原量

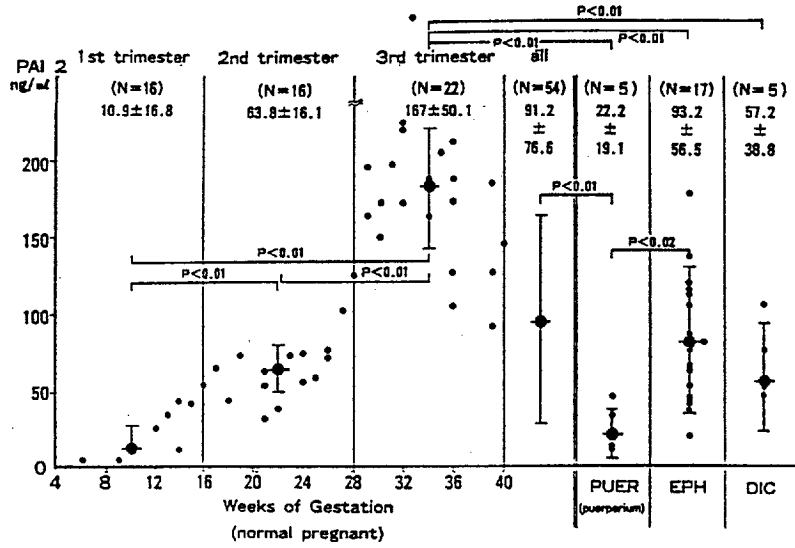


図9 正常妊娠、褥婦、EPHおよびDIC患者におけるPAI 2抗原量

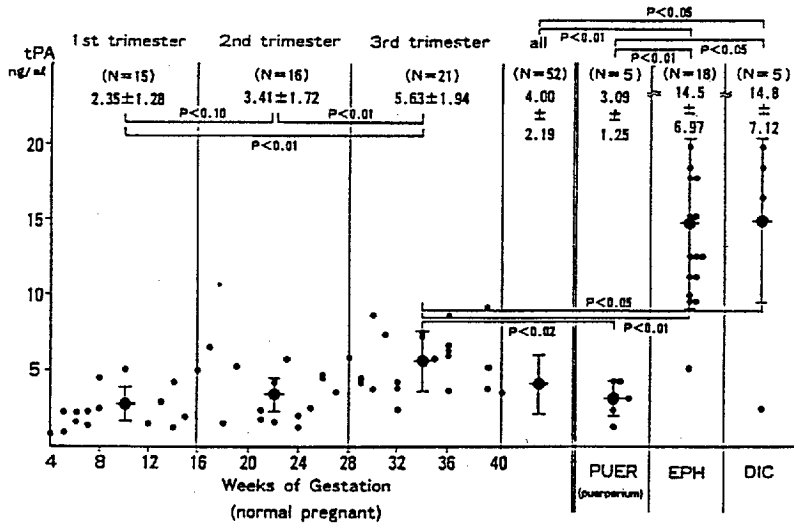


図10 正常妊娠、褥婦、EPHおよびDIC患者におけるtPA抗原量

表1 赤血球のInitial Relative Filtration Rate (個々の赤血球の変形能を示す指標) の比較

	例数	rFR ₀ (M±SD)	P-Value
正常婦人	20	0.54±0.06	
妊娠中期	10	0.47±0.05	P<0.01
妊娠後期	28	0.53±0.05	N.S.
分娩中-直後	12	0.53±0.04	N.S.
産褥(-5日)	9	0.49±0.04	P<0.05
PIH重症	12	0.50±0.04	N.S.*
卵巣癌(末期)	6	0.44±0.14	P<0.05
PID	5	0.46±0.06	P<0.02
手術前	6	0.47±0.06	
手術後	6	0.48±1.79	N.S.**

*妊娠後期と比較して

**術前と比較して

表2 赤血球のClogging Rate (赤血球による血管の目づまり性を示す指標) の比較

	例数	CR(M±SD)/ml	P-Value
正常婦人	20	1.10±0.65	
妊娠中期	10	2.35±1.57	P<0.01
妊娠後期	28	1.86±0.65	P<0.001
分娩中-直後	12	2.50±2.13	P<0.02
産褥(-5日)	9	1.34±0.59	N.S.
PIH重症	12	1.35±0.80	P<0.05*
卵巣癌(末期)	6	2.78±2.63	P<0.01
PID	5	4.43±5.65	P<0.02
手術前	6	2.48±1.78	
手術後	6	3.28±2.27	N.S.**

*妊娠後期と比較して

**術前と比較して

表3 白血球のInitial Relative Filtration Rate (個々の白血球の変形能を示す指標) の比較

	例数	rFR ₀ (M±SD)	P-Value
正常婦人	20	0.80±0.07	
妊娠中期	10	0.78±0.05	N.S.
妊娠後期	28	0.79±0.07	N.S.
分娩中-直後	12	0.80±0.05	N.S.
産褥(-5日)	14	0.79±0.07	N.S.
PIH重症	12	0.77±0.08	N.S.*
卵巣癌(末期)	12	0.77±0.07	N.S.
PID	5	0.76±0.08	N.S.
手術前	6	0.80±0.04	
手術後	6	0.75±0.05	N.S.**

*妊娠後期と比較して

**術前と比較して

表4 白血球のClogging Rate (白血球による血管の目づまり性を示す指標) の比較

	例数	CR(M±SD)/ml	P-Value
正常婦人	20	6.38±0.87	
妊娠中期	10	6.72±0.81	N.S.
妊娠後期	28	7.15±1.21	P<0.02
分娩中-直後	12	8.70±1.48	P<0.001
産褥(-5日)	14	7.53±0.92	P<0.001
PIH重症	12	7.18±1.50	N.S.*
卵巣癌(末期)	12	7.17±1.59	P<0.05
PID	5	7.40±1.00	P<0.05
手術前	6	5.72±0.49	
手術後	6	7.03±0.76	P<0.02**

*妊娠後期と比較して

**術前と比較して

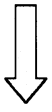
表5 産婦人科の血栓好発状態における顆粒球エラスターゼ

M±SD
(-);Range

	例数	エラスターゼ' (µg/l)	白血球数	好中球数	PMN-E INDEX (fg/cell)
正常非妊婦	10	105.8±35.6 (57-130)	6155.6±1845.8	4427.8±1556.5	24.91±11.60 (8.4-27.9)
卵巣腫瘍(術前)	5	127.0±44.2 (80-198)	5160.0± 659.1	3782.0± 296.3	35.40± 9.78 (24.7-50.7)
良性腫瘍術後 (0日)	5	177.0±56.7* (126-277)	11120.0±3282.1	8345.8±2789.1	20.28±66.54 (8.9-29.1)
悪性腫瘍末期	2	187.0±12.0 (185-209)	7300.0±1300.0	5475.0± 975.0	36.75± 4.35 (32.4-41.1)
正常妊娠後期	10	99.4±23.3 (66-151)	7750.0±1040.4	5911.3± 935.8	18.20± 3.90 (14.2-24.3)
糖尿病合併妊娠	3	117.7± 8.5 (106-126)	8400.0±1143.0	8186.3± 607.2	19.16± 2.37 (17.2-22.5)
分娩後(0日)	8	183.9±20.2** (159-223)	10300.0±2572.9	7887.6±2702.0	25.20± 6.43 (12.7-34.7)

*P<0.01

**P<0.001



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



.まとめ

血栓症発症の背景因子として血管壁,血液性状およびレオロジーの立場から検討された。
その結果,次のようにまとめることができる。

- (1)AT 輸注によって血管壁から遊離されてくる TAT は血管壁での抗血栓能の良否を示す指標となる。
- (2)凝固線溶系のマーカーからみると,妊娠中毒症や OHSS では血栓好発状態にあるといえる。
- (3)血液レオロジーの立場からみても,妊娠分娩,卵巣癌,PID などでは血栓好発状態といえる。