



HELLP Syndrome-Like Biochemical Parameters Obtained with Endothelin-1 Injections in Rabbits.

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Md.Abdul, Halim メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1058

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 205号	学位授与年月日	平成 8年 3月26日
氏 名	Md. Abdul Halim		
論文題目	<p>HELLP Syndrome-Like Biochemical Parameters Obtained with Endothelin - 1 Injections in Rabbits. (エンドセリン-1 投与家兎においてみられる HELLP 症候群様血中化学的パラメーターの変化)</p>		

博士(医学) Md. Abdul Halim

論文題目

HELLP Syndrome-Like Biochemical Parameters Obtained with Endothelin-1 Injections in Rabbits. (エンドセリン-1投与家兎においてみられるHELLP症候群様血中生化学的パラメーターの変化)

論文の内容の要旨

〔目的〕

妊娠中毒症の特殊型であると考えられているHELLP (H=hemolysis, EL=elevated liver enzyme, LP=low platelet) 症候群は妊娠後期に心窩部痛を初発症状として突然発症し、肝不全、DICを併発する重篤な疾患である。申請者らはHELLP症候群の症例において腹腔動脈、肝動脈に血管攣縮を伴っていることをはじめて報告した。この血管攣縮が初発症状(心窩部痛)と関連があり、また本症の病態に密接な関連があると考えられた。しかしその血管攣縮の原因は不明である。一方、妊娠中毒症の高血圧の原因としてエンドセリンが注目されている。さらにHELLP症候群では血中エンドセリンが極めて高値をとることが知られている。そこで我々は、HELLP症候群の腹腔動脈、肝動脈に血管攣縮にエンドセリンが関与しているのではないかと推測し以下の検討を行った。すなわち妊娠家兎にエンドセリンを投与することにより、血管攣縮が発生しHELLP症候群の病態が作成できるか否かを検討した。

〔方法〕

妊娠家兎にエンドセリン-1 (以下ET-1) の各濃度0.063nmol/kg (N=5), 0.125nmol/kg (N=5), 0.25nmol/kg (N=5) をそれぞれ耳静脈から投与した。投与前、投与5分後セルジnger法にて腹腔動脈造影 (Iopamiron100) を施行した。また、家兎にET-1を静注1回投与 (0.125nmol/kg, 0.25nmol/kg) と24時間持続投与 (0.6nmol/kg/h) の2群に分けて投与し、ET-1投与前、投与後 (静注1回投与群では15分後) のGOT (UV法), GPT (UV法), LDH (Wroblewska-La法), ATⅢ (synthetic substrate assay), TAT複合体 (Thrombin-antithrombin complex by EIA), 間接ビリルビン (Indirect Bilirubin, by Enzymeassay), 血小板数 (by flow cytometer) を測定した。同時に各群の肝臓を摘出し10%ホルマリンで固定、hematoxylin-eosin (HE) 染色を行った。各群の有意差検定はStudent's t testで行った。

〔成績〕

ET-1投与後、腹腔動脈造影において腹腔動脈、肝動脈に著明な血管攣縮を認めた。また静脈相では門脈の血管攣縮が観察された。ET-1投与量のdose dependentに血管攣縮の増強が観察された。ET-1静注1回投与群ではGOT (前 20.5 ± 14.2 、後 46.1 ± 33.7 IU/l/37°C), GPT (前 35.8 ± 13.3 、後 51.8 ± 19.0 IU/l/37°C), LDH (前 191.5 ± 71.8 、後 252.2 ± 89.5 IU/l/37°C), ATⅢ活性 (前 104.0 ± 10.8 、後 $89.3 \pm 15.6\%$) であった。持続投与群ではGOT (前 20.6 ± 11.8 、後 50.8 ± 21.8 IU/l/37°C), GPT (前 41.0 ± 14.0 、後 162.4 ± 165 IU/l/37°C), LDH (前 195.4 ± 128.2 、後 444.2 ± 227.8 IU/l/37°C) であり、それぞれ投与前に比較し投与後では有意に上昇、ATⅢ活性は有意に低下 (前 127.2 ± 28.3 、後 $87.8 \pm 27.9\%$) した。持続投与群ではさらにTAT複合体の上昇 (前 1.02 ± 0.06 、後 1.15 ± 0.15 ng/ml), 間接ビリルビンの上昇 (前 0.11 ± 0.03 、後 0.33 ± 0.34 mg/day) 血小板数の減少 (前 34.3 ± 11.5 、後 $24.6 \pm 9.8 \times 10000/\text{mm}^3$) を認めた。また2群とも肝組織

像では肝細胞に虚血性変化と中心静脈の周囲に壊死性変化を認めた。

〔結論〕

家兎に ET-1 を投与することにより HELLP 症候群様の病態を作ること成功した。血管撮影の所見から ET-1 投与後、腹腔動脈、肝動脈、門脈の血管攣縮が起こった。この機序として血管攣縮による血管内皮障害の発生、血栓形成、DIC (血小板減少、溶血)、また血管攣縮による虚血性変化による肝壊死 (肝酵素逸脱) が発生したと考えられた。ET-1 を妊娠家兎に投与し、なぜ肝臓の血管が特異的に攣縮するかは今回の研究では明らかにされていない。しかし、肝血管はエンドセリンに対してレセプターの感受性が他の血管に比較し鋭敏であるとの報告もあり、HELLP 症候群における特異的肝血管の攣縮機序には ET-1 に対する肝血管の感受性が関与しているのかもしれない。ET-1 の投与によって得られた HELLP 症候群様モデルはヒトのそれと極めて類似しており、ET-1 はヒトにおいてもその病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

重症の妊娠中毒症の型に HELLP 症候群がある。これは溶血 (hemolysis)、肝臓の酵素の上昇 (elevated liver enzymes)、血小板数の減少 (low platelet) を症状とするのでこのように名づけられている。多くの血管が収縮するが、申請者は特に肝動脈に血管の収縮がみられるのが特徴と考えた。最近血管の収縮因子としてエンドセリンが注目されている。申請者はこのことに着目し、HELLP 症候群の腹腔動脈、肝動脈の血管収縮にエンドセリンが関与しているのではないかと考え研究を行った。

(方法と結果)

妊娠家兎にエンドセリン-1 (ET-1 と略す) をボーラスまたは点滴静注し、肝臓の酵素、GOT, GPT, LDH, 凝固因子の ATⅢ, TAT 複合体、血小板数を測定、さらに肝臓組織の HE 染色像を調べた。ET-1 投与後肝動脈の収縮、肝臓酵素の上昇、ATⅢ、血小板数の低下など HELLP 症候群に似た症状を呈した。次にラットの血管の血流を調べたところ、ET-1 の灌流で血栓形成、ATⅢ低下、PT (prothrombin time) と APTT (activated partial thromboplastin time) の延長、などが見られ、血管内凝固が ET-1 で引き起こされることが示唆された。

(結論)

申請者は家兎に ET-1 を投与することで、in vivo で HELLP 症候群に似た症状を作ることが出来、さらに in vivo で血管内凝固を起こすことが出来ることを示した。これは HELLP 症候群の病因の解明に役立つ発見であるとともに、臨床的に今後の妊娠中毒症の治療、診断、予後判定などに大いに役立つと考えられる。

この発表の際に申請者に次のような質問がなされた。

- 1) 静脈注射された ET-1 は肝動脈の血管周囲に取り込まれるのか
- 2) 同じ実験を正常の家兎でもおこなったか
- 3) ET-1 の作用は HELLP 症候群の一次的の作用か、SECONDARY の作用か
- 4) HELLP 症候群における ET-1 の役割の臨床的意義
- 5) 最も収縮に感受性の強い腎動脈に収縮が見られず、肝動脈に見られる理由はなにか
- 6) ET-1 投与で血管が弛緩する場合があるのではないか。それと血管収縮の関係は
- 7) 血中のカテコールアミンやブラディキニン類の濃度、変動を調べたか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も充分理解しており、博士 (医学) の学位論

文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 高 田 明 和

副査 教授 寺 川 進 副査 教授 馬 場 正 三

副査 助教授 小 林 隆 夫 副査 助教授 菱 田 明