

Fibrinolysis during normal pregnancy and severe preeclampsia relationships between plasma levels of plasminogen activators and inhibitors

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中島, 彰 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1617

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	医博論第 340号	学位授与年月日	平成13年 3月 7日
氏名	中島 彰		
論文題目	Fibrinolysis during normal pregnancy and severe preeclampsia relationships between plasma levels of plasminogen activators and inhibitors (正常妊娠および重症妊娠中毒症における線溶系の変化に関する研究)		

博士(医学) 中島 彰

論文題目

Fibrinolysis during normal pregnancy and severe preeclampsia relationships between plasma levels of plasminogen activators and inhibitors

(正常妊娠および重症妊娠中毒症における線溶系の変化に関する研究)

論文の内容の要旨

[はじめに]

妊娠時は、血液凝固が亢進することが知られているが、妊娠中の線溶系の変化は、未だ不明な点が多い。今回我々は、正常妊娠および重症妊娠中毒症における線溶系の変化を解明するため、正常妊娠前期、中期、後期、産褥期、重症妊娠中毒症における plasminogen activator inhibitor 1 (PAI1), plasminogen activator inhibitor 2 (PAI2), tissue-type plasminogen activator (tPA), urokinase-type plasminogen activator (uPA) の抗原量を測定し、それらの値と臨床所見を比較検討した。

[対象症例ならびに方法]

対象症例は、正常妊娠前期13例、中期19例、後期22例、産褥期4例、重症妊娠中毒症18例とした。血漿中PAI1及びPAI2はBiopoolキットによるELISA法で、tPAは高田らによるmonoclonal及びpolyclonal antibodyを使ったELISA法で、uPAはGraffらによるmonoclonal antibodyを使ったELISA法で測定した。また血漿採取から3週間以内に分娩に至った13症例についてPAI2、uPA値と出生時体重及び胎盤重量との相関を求めた。さらに正常妊娠及び重症妊娠中毒症胎盤でのPAI2、uPAの局在をAPAP法により免疫組織化学的に検討した。有意差検定は、Student t testで行った。

[結果]

1) 血漿PAI1値の推移；血漿値の推移を平均値±標準偏差(Mean±S.D.)で示すと、血漿PAI1値は、正常妊娠前期 12.3 ± 8.7 ng/ml、中期 23.6 ± 7.4 ng/mlと有意に増加し($p < 0.001$)、後期では 56.6 ± 20.3 ng/mlさらに増加したが($p < 0.0001$)、産褥期には 18.6 ± 12.4 ng/mlと速やかに低下した($p < 0.002$)。また重症妊娠中毒症では、 46.7 ± 21.5 ng/mlと正常妊娠後期と有意差なかった。

2) 血漿PAI2値の推移；血漿PAI2値は、正常妊娠前期 5.6 ± 11.6 ng/ml、中期 59.0 ± 19.5 ng/mlと急激に増加し($p < 0.001$)、後期には 169.7 ± 50.0 ng/mlとさらに増加したが($p < 0.0001$)、産褥期には 22.2 ± 19.1 ng/mlと速やかに低下した($p < 0.0001$)。また重症妊娠中毒症では、 96.7 ± 56.5 ng/mlと正常妊娠後期に比べ有意に低値を示した($p < 0.001$)。

3) 血漿tPA値の推移；血漿tPA値は、正常妊娠前期 3.8 ± 4.8 ng/ml、中期 3.3 ± 1.7 ng/mlと有意な変化なく、後期には 5.6 ± 1.9 ng/mlと中期よりも有意に増加したが($p < 0.01$)、産褥期には、 3.6 ± 0.8 ng/mlと緩やかに低下した($p < 0.05$)。また重症妊娠中毒症では 13.2 ± 4.0 ng/mlと正常妊娠後期よりも有意に高値を示した($p < 0.0002$)。

4) 血漿uPA値の推移；血漿uPA値は、正常妊娠前期 7.3 ± 3.3 ng/ml、中期 6.1 ± 2.3 ng/mlと有意な変化はなかったが、後期には 9.0 ± 2.6 ng/mlと有意に増加した($p < 0.02$)。産褥期は、 11.3 ± 1.4 ng/mlと正常妊娠後期に比べ有意な変化を示さなかったが、重症妊娠中毒症では、 5.4 ± 2.4 ng/mlと正常妊娠後期に比べ有意に

低値を示した($p < 0.002$)。

5) 血漿PAI2、uPA値と児出生時体重及び胎盤重量との関係；血漿PAI2値と児出生時体重及び胎盤重量との関係は、それぞれ $r=0.802$ 、 $r=0.766$ と正の相関を示した。また、血漿uPA値と児出生時体重及び胎盤重量との関係も $r=0.797$ 、 $r=0.512$ と正の相関を示した。

6) 正常妊娠及び重症妊娠中毒症胎盤におけるPAI2、uPAの局在；PAI2、uPAは、syncytiotrophoblastsに局在していた。重症妊娠中毒症では、正常妊娠後期に比べて明らかにその染色性が低下した。

[考察]

正常妊娠中の線溶物質の変化は、以下の通りである。全身の血管内皮細胞が主要産生部位であるPAI1、tPAは増加した。これは妊娠による全身の血管系の活性化によると考えられる。胎盤で産生されるPAI2、uPAは、妊娠経過とともに増加したことから、胎盤の増殖に連動すると推察された。PAI1は、primary inhibitorとしてsingle及びtwo chain tPA、uPAと速やかに反応しcomplexを作るが、PAI2はtwo chain tPA及びuPAのみと反応し緩やかに線溶系を抑制することが知られている。しかし妊娠中に急激に増加しPAI1の3倍近くになるPAI2は、妊娠中の凝固線溶系に重要な影響を与えていると考えられる。

次に重症妊娠中毒症では、その過凝固状態により形成された微小な血栓が、全身の血管内皮細胞を刺激し、tPAの産生が亢進する。また胎盤に形成された微小な血栓は、胎盤機能を低下させ胎盤由来のPAI2、uPAの産生低下となる。妊娠中毒症の病態は、慢性のDICと言えるが、今回の結果から線溶系の変化もそれを支持するものと考えられた。

胎盤で産生されるPAI2、uPAと出生時体重並びに胎盤重量は相関した。特に相関係数の強かったPAI2は、妊娠中毒症の評価だけでなく、胎盤機能および胎児評価の指標となりうると考えられた。

[結論]

PAI2は胎盤で産生される妊娠特有の線溶抑制物質であるため、胎盤局所の変化がその抗原量に直接反映される。このことからPAI2は、重要な胎盤機能の指標となるだけでなく、妊娠中毒症の重症度などを知るための新しい指標になると考えられた。

論文審査の結果の要旨

妊娠時は、血液凝固が亢進することが知られているが、妊娠中の線溶系の変化は、未だ不明な点が多い。そこで申請者は、正常妊娠および重症妊娠中毒症における線溶系の変化を解明するため、正常妊娠前期、中期、後期、産褥期、重症妊娠中毒症における plasminogen activator inhibitor 1 (PAI1), plasminogen activator inhibitor 2 (PAI2), tissue-type plasminogen activator (tPA), urokinase-type plasminogen activator (uPA) の抗原量を測定し、それらの値と臨床所見を比較検討した。

対象症例は、正常妊娠前期13例、中期19例、後期22例、産褥期4例、重症妊娠中毒症18例とした。血漿中PAI1及びPAI2はBiopoolキットによるELISA法で、tPAは高田らによる monoclonal 及び polyclonal antibody を使ったELISA法で、uPAはGraffらによる monoclonal antibody を使ったELISA法で測定した。また血漿採取から3週間以内に分娩に至った13症例についてPAI2、uPA値と出生時体重及び胎盤重量との相関を求めた。さらに正常妊娠及び重症妊娠中毒症胎盤でのPAI2、uPAの局在をAPAP法により免疫組織化学的に検討した。

- 1) 血漿PAI1値の推移：血漿PAI1値は、正常妊娠前期および中期で有意に増加し、後期ではさらに増加したが、産褥期には速やかに低下した。また重症妊娠中毒症では、正常妊娠と有意差なかった。
- 2) 血漿PAI2値の推移：血漿PAI2値は、正常妊娠中期に急激に増加し、後期にはさらに増加したが、産褥期には速やかに低下した。また重症妊娠中毒症では、正常妊娠に比べ有意に低値を示した。
- 3) 血漿tPA値の推移：血漿tPA値は、正常妊娠前期および中期では有意に変化しなかったが、後期には有意に増加した。産褥期には、緩やかに低下した。また、重症妊娠中毒症では正常妊娠よりも有意に高値を示した。
- 4) 血漿uPA値の推移：血漿uPA値は、正常妊娠前期および中期では有意な変化はなかったが、後期には有意に増加した。産褥期は、正常妊娠後期と比べ有意な変化を示さなかったが、重症妊娠中毒症では、正常妊娠に比べ有意に低値を示した。
- 5) 血漿PAI2、uPA値と児出生時体重及び胎盤重量との関係：血漿PAI2値と児出生時体重及び胎盤重量との関係は、それぞれ正の相関を示した。また、血漿uPA値と児出生時体重及び胎盤重量との関係も正の相関を示した。
- 6) 正常妊娠及び重症妊娠中毒症胎盤におけるPAI2、uPAの局在：PAI2、uPAは、syncytiotrophoblastsに局在していた。重症妊娠中毒症では、正常妊娠後期に比べて明らかにその染色性が低下した。

以上の結果から以下の結論に達した。

全身の血管内皮細胞が主要産生部位であるPAI1、tPAは妊娠中に増加した。これは妊娠による全身の血管系の活性化によると考えられる。また、胎盤で産生されるPAI2、uPAは、妊娠経過とともに増加したことから、胎盤の増殖に連動したものと推察された。次に重症妊娠中毒症では、その過凝固状態により形成された微小な血栓が、全身の血管内皮細胞を刺激し、tPAの産生が亢進したものと考えられる。また、胎盤に形成された微小な血栓は、胎盤機能を低下させ胎盤由来のPAI2、uPAの産生を低下させる。胎盤で産生されるPAI2、uPAと出生時体重並びに胎盤重量は相関した。特に相関係数の強かったPAI2は、妊娠中毒症の評価だけでなく、胎盤機能および胎児評価の指標となりうると考えられた。

審査委員会は、PAI2が重要な胎盤機能の指標となりうるだけでなく、妊娠中毒症の重症度などを知るための新しい指標になることを示したことを高く評価した。

[本論文の評価]

本論文内容の説明の後、論文内容と関連の深い以下の点について申請者との間に質疑応答がなされた。

- 1) PAI1及びPAI2の活性型、非活性型、潜在型について
- 2) PAI1及びPAI2の測定法について
- 3) TPA及びuPAの産生部位について
- 4) 全体の線溶活性の評価法について
- 5) 妊娠中におけるuPA及びtPAの変化の生理的意義について
- 6) 胎盤組織の染色について
- 7) uPA, PAI2等の胎盤局在性について
- 8) 胎盤機能の測定法について
- 9) PAI2値の臨床への応用について
- 10) 妊娠時の血管内皮細胞の活性化について
- 11) 妊娠時の凝固活性について

以上の質問に対する申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、本論文は博士(医学)の学位授与にふさわしい内容を備えていると審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 梅 村 和 夫
副査 林 秀 晴 副査 本 郷 輝 明