



Elevated bradykinin receptor type 1 expression in postpartum acute myometritis (PAM): Possible involvement in augmented interstitial edema of the atonic gravid uterus

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-08-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 沈, 芸 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003576

博士（医学） 沈 芸

論文題目

Elevated bradykinin receptor type 1 expression in postpartum acute myometritis (PAM): Possible involvement in augmented interstitial edema of the atonic gravid uterus

（後産期急性子宮筋層炎ではブラジキニン受容体タイプ 1 の発現が増加している：弛緩子宮における間質浮腫に関与する可能性）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

分娩後の大量出血は全世界の母体死亡の主要な原因である。出血の原因として子宮弛緩、産道裂傷、胎盤遺残、血液凝固異常などの様々な病態があるが、中でも子宮弛緩が最も多く、およそ 80%と見積もられている。通常、分娩後の子宮は収縮し、子宮ラセン動静脈を閉塞させて胎盤剥離面の止血を促す機能を持っている。一方、子宮の収縮が不良であると、子宮からの出血が持続し、出血多量に伴う出血性ショックや二次性の血液凝固障害を来とし重篤化する。子宮弛緩のリスク因子として、巨大児や多胎妊娠、羊水過多による妊娠中の子宮の過度な進展や分娩遷延による子宮筋の疲労が知られているが、明らかな要因がないにも関わらず、分娩後に子宮が収縮せず、オキシトシンなどの子宮収縮剤による治療に抵抗し、異常出血を来す症例が少なくない。

我々は子宮弛緩の病態の一つとして後産期急性子宮筋層炎（PAM: Postpartum Acute Myometritis）という新たな概念を提唱している。PAM は、子宮体部筋層にアナフィラトキシン受容体陽性を示す肥満細胞、好中球、マクロファージの浸潤を認め、間質の浮腫を特徴とすることから、必ずしも微生物の感染によらない子宮体部筋層の急性炎症が分娩後早期の子宮筋収縮障害の原因の一つと考えられる。同時に我々は、セルピンの一つで、アナフィラクトイド反応とキニン生成系を抑制する C1 エステラーゼインヒビターが子宮収縮改善効果を有することを明らかにしており、PAM を呈する子宮においては、アナフィラクトイド反応に加え、炎症メディエーターの中でも血管透過性作用の強いブラジキニンが浮腫状変化に関与している可能性が考えられる。そこで本研究では、PAM の子宮におけるキニン系の関与を明らかにすることを目的として、免疫組織学的手法を用いて子宮体部筋層におけるブラジキニン受容体の発現について検討した。

〔材料ならびに方法〕

対象は、分娩後の子宮弛緩に対し止血目的に摘出された子宮のうち、子宮体部筋層組織において PAM の所見を認める 36 例、コントロールは異常出血を認めない分娩後子宮の 8 例とした。PAM 所見の有無は、ヘマトキシリン・エオジン染色を用いて、炎症細胞の浸潤の有無により判定した。alpha-Smooth Muscle Actin (α -SMA)、ブラジキニン受容体タイプ 1 (B1 receptor) の免疫組織化学染

色を行い、タンパク発現量は Image-Pro Plus version 6.0 software にて測定した。子宮体部筋層における α -SMA 陰性領域を間質浮腫領域とした。B1 receptor の発現量は Integrated Optical Density として計測した。PAM 群とコントロール群における間質浮腫と B1 receptor の発現の比較には、それぞれの計測値セットの Z スコア（実測値-平均値/標準偏差）を用いて Person 比較検定にて解析した。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会にて承認されている。

〔結果〕

- 1) PAM 群の子宮体部筋層では α -SMA 陰性領域が多く、コントロールに比べ子宮体部組織内の子宮平滑筋領域が少なく、間質領域が増加していた ($p < 0.0001$)。
- 2) PAM 群の子宮体部筋層における B1 receptor は、コントロールに比べ同一面積当たりの発現量が多く ($p < 0.0001$)、平滑筋細胞、血管内皮細胞、炎症細胞で強く発現していた。
- 3) α -SMA 陰性領域と B1 receptor の Z スコアは、コントロール群に比べ、PAM 群で優位に上昇していた ($p < 0.0001$)。

〔考察〕

今回、間質浮腫の発症に着目し、炎症メディエーターの中でも血管透過性作用が強いブラジキニンの関与について検討した。ブラジキニンはキニンノーゲンが血漿カリクレインにより分解されて産生されるノナペプチドであり、受容体タイプ 1 が損傷、感染、免疫反応に関与することが知られている。本研究の結果、PAM 子宮では B1 receptor が強く発現しており、その発現は子宮平滑筋細胞、血管内皮細胞、好中球に認められた。子宮平滑筋細胞が大部分を占める子宮体部筋層において、筋細胞自体が発現している B1 receptor が細胞周囲の間質浮腫を引き起こす直接的作用は明らかではないが、間葉系細胞ではブラジキニンを B1 receptor のアゴニスト型に変換する機能を有することも報告されており、炎症部位におけるブラジキニンの代謝や筋細胞周囲の血管内皮細胞に発現する B1 receptor の作用の増強に関与している可能性が考えられる。また、好中球においては B1 receptor を介して炎症部位に誘導され、エラスターゼを産生し炎症部位での血管透過性を増加させることが報告されており、PAM 子宮における間質浮腫と炎症反応の増強に関与している可能性が考えられる。

〔結論〕

PAM の子宮体部筋層では、B1 receptor の発現が高く、その発現量と間質浮腫の程度が相関することが明らかになった。分娩後の子宮弛緩の病態の一つとして、キニン-カリクレイン系の作用により子宮局所において炎症および血管透過性が亢進し、間質浮腫により子宮平滑筋の協調性収縮が障害されている可能性が考えられる。