P-187 エストロゲンの消退は易血栓性を惹起する一産褥血栓症の基礎的検討一

浜松医大

大橋涼太, 杉村 基, 内田季之, 板倉 称, 西口富三, 小林隆夫, 金山尚裕

【目的】産褥期は深部静脈血栓症のリスク因子として知られている。産褥期に特徴的なホルモン変動としては胎盤の排泄に伴うエストロゲンの急激な消退が挙げられる。今回我々はラットを用いて急激なエストロゲン上昇後の消退が静脈血栓症発症にどの程度関与するのか検討した。

【方法】(1) 8週齢の雌SDラット (n=12) にエストロゲン (estradiol dipropionate: EDP) を2mg皮下注射し投与前、投与後7, 14, 21日に眼窩より採血し血中のエストロゲン (E2) 濃度とトロンビン産生の指標である内因性トロンビン産生能 (ETP) を測定した。E2濃度 (pg/ml) はELISA法で測定しETP (mmOD/min) 測定はHemkarらの方法に準じた。(2) EDP投与群 (n=6) は同投与後21日に低用量トロンビン (500U/kg) を尾静脈より投与し、生存率の変化及び肺血管内の血栓形成率 (phosphotungstic acid-hematoxylin 法染色) をコントロール群 (n=6) と比較算出した。検定はTwo-factor Anova並びにMann-whitney U test, Wilcoxon log rank testを用いた。

【成績】(1) 投与前血中E2濃度 (26.0±13.3 pg/ml) は投与後7日に最大となり (2197.3±1141.1 pg/ml), その後急激に低下し21日時では投与前の値に復していた (67.9±2.2 pg/ml)。(2) 投与前ETP (13.1±4.4 mmOD/min) は有意に上昇し (p<0.01) 投与後21日で最大となった (26.8±11.4 mmOD/min)。(3) 投与群の投与3分時生存率はコントロール群に比べて有意に低下し、血栓形成率は有意に増加していた (p<0.05)。

【結論】エストロゲンの急激な消退によって血液凝固が亢進する可能性が強く示唆され、産褥期における易血栓形成性の機序としてエストロゲンの消退が関与している可能性が示唆された。

P-188 正常妊娠におけるホモシステイン濃度の変化と凝固 (促進及び抑制) ・血小板凝集及び内皮傷害マーカーについての検討獨協医大越谷病院¹, 獨協医大²星本和倫¹, 林 雅敏¹, 佐々木奈奈¹, 根岸秀明¹, 濱田佳伸¹, 友部勝実¹, 矢追正幸¹, 堀中俊孝¹, 榎本英夫¹, 太田順子¹, 大藏健義¹, 稲葉憲之²

【目的】ホモシステイン (Hcy) は内皮傷害と凝固亢進状態を誘導することが報告されている。また、妊娠が易血栓性状態であることも周知の通りである。従って、妊娠中のHcyの変化と各種の凝固促進・抑制及び血小板凝集マーカー、さらに内皮傷害マーカーを同時に測定し、比較検討することは興味深い。

【方法】非妊婦、妊娠10週、30週の妊婦、それぞれ15名ずつを対象に血漿中のHcy, 可溶性thrombomodulin (sTM), protein C activity (PCA), thrombin-antithrombin complex (TAT), β -thromboglobulin (β TG), platelet factor 4 (PF4), そして尿中の11-dehydrothromboxane B2 (11-DTXB2) /Crを同時に測定した。統計学的有意差検定はKruskal-Wallis testによった。尚、全例からinformed consentを得ている。

【成績】Hcyは非妊婦に比べ妊娠10週で有意に低下し (p<0.0005), 妊娠30週と10週はほぼ同値であった。sTMは三群間に有意な変化を認めなかった。PCAは妊娠経過とともに有意に上昇し (p<0.01), TATは妊娠30週で急激に上昇した (p<0.001)。 β TG及びPF4は妊娠30週で有意な上昇がみられた (p<0.01, p<0.05)。11-DTXB2/Crは妊娠10週で有意に上昇し (p<0.01), 妊娠30週では10週との間に有意な差を認めなかった。

【結論】妊娠10週ではTAT, β TG, PF4は変化せず、11-DTXB2/Crだけが上昇し、またPCAが上昇していることからHcyの低下が凝固・血小板凝集系を抑制している可能性が示唆された。一方妊娠30週では多くの凝固・血小板凝集系マーカーとPCAが上昇し、Hcyのさらなる低下もないことから、易血栓性がより顕著になっている可能性が示唆された。また、sTMは変化せず、正常妊娠では内皮傷害は起こっていないものと思われた。

P-189 プロテインS遺伝子に点突然変異が見いだされた深部静脈血栓症合併妊娠の1例

滋賀医大

廣瀬雅哉, 木村文則, 王 華芹, 小林 昌, 木村俊雄, 野田洋一

【目的】深部静脈血栓症 (DVT) の既往を有する若年女性で、妊娠中にDVTを再発し、プロテインS欠乏症と診断され、プロテインS遺伝子の解析によりヘテロ点突然変異が見いだされた症例を経験したので報告する。

【方法】26歳の滋賀県在住の日本人女性で、てんかんのためカルバマゼピンを服用している。23歳で何ら誘因なくDVTを発症し、以後、低用量アスピリンの投与を受けていたが、妊娠したため当科でアスピリンを継続しながら外来管理していた。妊娠28週より両下肢の疼痛と腫脹を認め、血中D-dimer, TAT複合体の上昇を認め、DVTの再発が強く疑われたため、ヘパリンの持続点滴を開始した。臨床徴候、検査所見とも安定し、妊娠38週に児頭骨盤不均衡のため腹式帝王切開分娩を行った。当大学倫理委員会の承認と患者の同意を得て、プロテインS遺伝子 (PROS1) 特異的プライマーを用いてすべてのプロテインS遺伝子エクソン領域のPCR増幅を行い、PCR産物のダイレクトシーケンスを行った。

【成績】妊娠中、分娩後の検査ではプロテインS抗原量は正常であったが、遊離プロテインS抗原量低値、プロテインS活性低値であったためプロテインS欠乏症 (タイプIII) と診断した。プロテインS遺伝子の10番目のエクソンのコドン295のGGCがAGCに置換し、グリシンからセリンへのアミノ酸置換が認められた。

【結論】若年者におけるDVTでは、血栓性素因の診断が不可欠であり、血栓性素因を有する妊娠に対しては抗凝固療法を含めた慎重な管理が必要と思われた。また、本症例はプロテインS欠乏症と診断されたが、プロテインS遺伝子解析により、それが点突然変異による先天性であることが確定できた。