

55 胎盤形成期の胎盤内血栓は妊娠中毒症を惹起する

浜松医大¹, 信州大保健学科²尾松公平¹, 小林隆夫², 村上裕介¹, 大橋涼太¹, 杉村 基¹, 金山尚弘¹

【目的】胎盤形成期の胎盤内血栓は妊娠中毒症を惹起すると考えられている。しかしその動物実験モデルは存在しない。我々は Phosphatidylcholine (PC) とミセルを形成させ PS の凝固活性を増強した PS/PC 顆粒を作成、妊娠マウスの胎盤形成期に投与し血圧上昇モデルの作成を試みた。【方法】実験は当施設の動物実験倫理委員会の承認を得た。妊娠 ICR マウスに day9 (D9) から D12 まで連日 PS/PC1mg/ml を尾静脈から静注 (N=4)、対照として緩衝液 (T 群) を用いた (N=2)。収縮期血圧 (SBP) は非観血的方法 (Softron) にて測定。D17 に麻酔下で採血後子宮を摘出、胎盤を採取した。血漿 antithrombin 活性 (AT), thrombin-antithrombin 複合体 (TAT), 血小板数を測定した。胎盤は fibrin 染色を施行。統計学的解析は ANOVA 及び Welch's-t 検定を用いた。【成績】D5, D17 における SBP (mmHg) は、コントロール群 (T 群) 107 ± 3.0 , 113.1 ± 2.6 , PS 群 (P 群) 115.3 ± 7.7 , 129.2 ± 9.7 で妊娠後半期に有意に上昇 ($p < 0.02$)。TAT (ng/ml) は、T 群 4.4 ± 1.5 , P 群 9.0 ± 3.1 で増加。血小板数 (万/ μ l) は、T 群 144 ± 10 , P 群 123 ± 17 で減少。AT (%) は、T 群 84 ± 3.3 , P 群 67 ± 27 で減少。血液学的所見にいずれも有意差を認めなかった。胎盤には fibrin 沈着がみられ、P 群で著明であった。【結論】PS/PC の妊娠マウス胎盤形成期への投与は、胎盤に著明なフィブリン沈着、TAT の増加、血小板数の減少を来すと共にマウスの血圧を上昇させた。このことから胎盤内の血小板活性化・凝固促進は妊娠高血圧を発症させ得る可能性が推察された。

56 母体血漿中 Cell-free DNA を用いた妊娠中毒症の発症予測

昭和医大¹

岩崎万理子, 関沢明彦, 杉藤祐美, 小出馨子, 松岡 隆, 市塚清健, 斉藤 裕, 岡井 崇

【目的】我々は既に、母体血漿中胎児 DNA 濃度が妊娠中毒症 (中毒症) を発症した妊婦および発症前の妊婦で増加することを報告した。今回は、中毒症例、及び、後に中毒症を発症した例での母体血漿中総 DNA 濃度の変化について検討し、それに基づく中毒症の発症予測の可能性について検討した。【方法】対象は、1) 中毒症43例 (重症29例) 及び週数を対応させた正常例164例、2) 臨床症状のない妊娠中期 (20.4 ± 3.45 週) 症例48例 (後に中毒症を発症した8例、発症しなかった症例40例) で、informed consent を得て母体血を採取した。血漿成分から DNA は QIAamp DNA Blood Mini Kit (Quiagen) を用いて抽出し、 β -globin を標的に real-time PCR で母体血漿中総 DNA 濃度を測定した。総 DNA 濃度は multiple of median (MoM) 値を用いて標準化し比較した (Kolmogorov-Smirnov test)。【成績】1) 総 DNA 濃度の MoM 値は、中毒症: 4.03 ± 3.77 , 正常: 1.00 ± 0.71 であり、中毒症で有意に高値を示した ($p < 0.001$)。また、中毒症で胎児発育不全を合併する例は 5.71 ± 4.11 で発育正常例の 2.96 ± 1.37 と比較し有意な高値を示した ($p = 0.003$)。2) 後に中毒症を発症した例の MoM 値は 1.99 ± 1.95 (正常: 1.00 ± 0.59) であった。中毒症の発症予測を行ったところ、その検出率は46% (5%疑陽性率) であった。【結論】中毒症では、母体血漿中総 DNA 濃度が4倍以上高いこと、および、臨床症状が発症する前の妊娠20週頃、既に総 DNA 濃度が約2倍増加していることを示した。母体血漿中総 DNA 濃度は、胎児 DNA 濃度と異なり胎児の性別を問わず測定可能で、中毒症の発症予測のマーカーになると考えられた。

57 正常および重症妊娠中毒症妊婦の胎盤における indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) の発現および T 細胞浸潤に関する免疫組織化学的検討

藤田保健衛生大

西澤春紀, 長谷川清志, 多田 伸, 宇田川康博

【目的】近年、母児間免疫応答への IDO の関与が注目されているが、妊娠中毒症における IDO の関与は不明である。昨年の本学会で妊娠中毒症の胎盤では IDO 活性値、mRNA が低下していることを報告したが、今回、正常および妊娠中毒症妊婦の胎盤における IDO の発現とその局在および T 細胞浸潤との関連を比較検討した。【方法】同意の得られた正常妊婦 (A 群; 10 例) と重症妊娠中毒症妊婦 (B 群; 8 例) の胎盤における IDO の発現を免疫組織化学的染色 (アミノ酸ポリマー法) にて半定量的に scoring し、同時に CD45RO, CD3, CD4, CD8 陽性細胞の浸潤についても検討した。なお、scoring は絨毛内血管内皮細胞の染色頻度に基づいて、半定量的に3段階に分類し、以下に示す染色 score を用いて行った。[80%以上: 3点, 20~80%: 2点, 20%以下: 1点] 【成績】IDO の発現は、正常および重症妊娠中毒症胎盤のいずれにおいても、胎盤絨毛部内の絨毛内血管内皮細胞に認められ、染色 score は A 群 2.50 ± 0.85 , B 群 1.63 ± 0.74 と、B 群で有意に低値を示した ($p < 0.05$)。胎盤絨毛への T 細胞浸潤に関しては、A 群では全例に T 細胞浸潤を認めなかったのに対し、B 群では4症例 (50%) に T 細胞が局所的に集簇して観察された。また、この4症例は他の14症例に比べ染色 score は有意に低値を示した ($p < 0.05$)。【結論】IDO の発現は絨毛内血管内皮に局在することが確認された。また重症妊娠中毒症胎盤では T 細胞の浸潤所見を認め、加えてその浸潤は IDO 発現の低い胎盤で観察されたことから、胎盤での IDO 発現の低下が胎盤局所での免疫応答に関与している可能性が考えられた。