

(120)

氏名(生年月日)	アン ドウ カズ ト 安 藤 一 人
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第1848号
学位授与の日付	平成10年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	妊娠中毒症の発症予防に関する臨床的、基礎的検討—低用量アスピリン療法を中心として—
論文審査委員	(主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 溝口 秀昭, 小林 槇雄

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

妊娠中毒症は母体死亡、周産期死亡の主要な原因の一つであるが、その本態は不明であり、治療、予防についても一定の見解が得られていない。本研究は最近注目されている妊娠中毒症に対する予防的低用量アスピリン (low dose aspirin: LDA) 療法の効果について臨床的検討を行った。さらに LDA 療法の作用機序解明のため、胎盤の培養系を用いて血小板から放出される因子が、妊娠中毒症の病態に関与することが知られている胎盤の凝固線溶系および細胞外マトリックス蛋白である fetal fibronectin (FFN) に及ぼす影響について基礎的検討を行った。

#### 〔対象および方法〕

前回妊娠 (初回妊娠) で重症妊娠中毒症に罹患した64例を対象とし、そのうち今回妊娠は一般的な管理のみであった47例 (コントロール群) と、妊娠16週前から36週まで LDA 療法 (小児用バップアリン®81 mg/日) を連日投与した17例 (LDA 群) の臨床成績を比較検討した。妊娠初期胎盤から絨毛細胞、脱落膜細胞を分離培養し、血小板から放出される platelet derived growth factor (PDGF), platelet factor 4 (PF4), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) を培養系に添加し24時間後、培養上清中の plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), FFN を ELISA 法で測定した。

#### 〔結果〕

臨床研究ではコントロール群は47例中25例 (53.2%)

が今回妊娠でも重症妊娠中毒症を反復発症したが、LDA 群は17例中4例 (23.5%) の反復発症であり、LDA 療法は重症妊娠中毒症の発症を有意 ( $p < 0.05$ ) に予防することが示された。しかし反復発症した症例については前回と症状に差は認めなかった。基礎研究では TGF- $\beta$  は50, 100ng/ml の添加により絨毛細胞の FFN 発生を有意 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) に上昇させ、10~100ng/ml の添加で用量依存性に脱落膜細胞の PAI-1産生を上昇させた。一方 PDGF, PF4の添加では絨毛細胞、脱落膜細胞のいずれにおいても FFN, PAI-1産生に変化は認められなかった。

#### 〔考察〕

今回の成績から LDA 療法は重症妊娠中毒症の発症予防効果は認められたが、LDA 療法中に反復発症した症例は、発症週数、重症度、胎児発育などの臨床症状は前回妊娠と差は認められず、治療効果は少ないと思われた。一方 TGF- $\beta$  は脱落膜細胞の PAI-1産生を上昇させて胎盤局所における線溶系を抑制して妊娠中毒症の発症、増悪に関与するものと推測される。また TGF- $\beta$  は絨毛細胞に対して、細胞障害時に放出されると報告されている FFN を上昇させることから絨毛細胞障害的に作用し妊娠中毒症の発症に関与する可能性が推測された。LDA 療法は妊娠初期の胎盤形成時における血小板凝集を抑制し、TGF- $\beta$  産生を抑制することにより妊娠中毒症の発症を予防していることが示唆された。

〔結論〕  
LDA 療法は重症妊娠中毒症の発症予防に効果が認められた。妊娠初期の胎盤局所における TGF- $\beta$  の増

加が重症妊娠中毒症の発症につながり、LDA 療法は、この時点で妊娠中毒症発症を阻止していると考えられた。

## 論文審査の要旨

妊娠中毒症は反復発症することが多い。この発症病態には、凝固線溶系が関与することが知られているが、最近注目されている低用量アスピリン(LDA 療法)による中毒症の反復発症の予防効果について検討し、妊娠初期よりの LDA 療法で有意な発症防止が得られた。

この効果を基礎的に検討するため、妊娠初期胎盤の培養絨毛細胞、脱落膜細胞を用いて血小板因子の PDGF $\cdot$ PF4 $\cdot$ TGF- $\beta$  を添加し、PAI-1 $\cdot$ FFN の放出を追求し、TGF- $\beta$  による PAI-1 $\cdot$ FFN の増加を確認し、LDA 療法による中毒症発症防止機構を明らかにした。

臨床上価値のある論文である。

### 主論文公表誌

妊娠中毒症の発症予防に関する臨床的、基礎的検討  
—低用量アスピリン療法を中心として—  
東京女子医科大学雑誌 第67巻 第12号  
1023-1030頁(平成9年12月25日発行)安藤一人、  
中林正雄、武田佳彦

### 副論文公表誌

1) 妊婦に発症したマイコプラズマ肺炎の1例. 日産婦東京会誌 38(1):111-114 (1989) 安藤一人, 和田順子, 尾崎郁枝, 塩田真理, 難波治子, 小倉まき子, 村岡光恵, 黒島淳子, 吉田茂子, 武田佳彦

- 2) 後腹膜脂肪肉腫の診断と治療. 日産婦東京会誌 37(1):49-52 (1988) 安藤一人, 橋口和成, 安達知子, 滝沢 憲, 井口登美子, 武田佳彦, 坂元正一, 平山 章
- 3) IUGR, 妊娠中毒症と低用量アスピリン療法. 周産期医 25(6):797-799 (1995) 安藤一人, 中林正雄, 武田佳彦
- 4) 妊娠・分娩と血液病 4. 白血病. 日常診療と血 3(9):33-37 (1993) 安藤一人, 中林正雄, 武田佳彦
- 5) 分娩時刻, 曜日および誘発分娩の統計学的検討. 周産期医 25(11):1557-1562 (1995) 安藤一人