

(101)

氏名(生年月日)	ア 雨	ミ 宮	テ 照	コ 子
本 籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1829号			
学位授与の日付	平成10年2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	抗リン脂質抗体陽性妊婦における凝固線溶系動態に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 溝口 秀昭, 相川 英三			

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody: APA) は不育症の原因として近年注目されているが, その詳細は未だ不明である。本研究は APA 陽性妊婦における臨床像と凝固線溶系について検討し, さらに血管内皮細胞, 絨毛細胞の培養系を用いて, APA の血栓形成機序への関与について基礎的検討を行った。

#### 〔対象および方法〕

対象は正常妊婦46例と APA 陽性妊婦12例である。APA 陽性妊婦を流死産した5例(流死産群)と生児を得た7例(生産群)に分けて, その臨床経過と治療法について解析した。APA として lupus anticoagulant (LAC) と anticardiolipin antibody (ACA) を測定した。正常妊婦と APA 陽性妊婦について凝固系 (antithrombin III: AT III, thrombin-AT III complex: TAT), 線溶系 (FDP D-dimer, plasmin- $\alpha_2$  plasmin inhibitor complex: PIC), 血管内皮分子マーカー (tissue plasminogen activator: tPA, plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1, thrombomodulin: TM) を測定した。正常妊婦および ACA 陽性妊婦の血清から IgG を精製し, ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) および絨毛細胞の培養系に添加し, 上清中 PAI-1 および細胞中 TM (抗原量と活性) を測定した。

#### 〔結果〕

1. APA 陽性妊婦12例のうち流死産群5例は全例 ACA 陽性で LAC は4例陽性で積極的治療を行っていなかった。生産群7例は ACA 低値で低用量アスピリンとプレドニゾロン療法により LAC は5例に陰性

化を認めた。

2. APA 陽性妊婦では正常妊婦に比し凝固系は亢進し, 線溶系は不変であった。APA 陽性妊婦のうち流死産群で血管内皮分子マーカーは高値を示し, 血管内皮および絨毛細胞障害が示唆された。

3. HUVEC, 絨毛細胞に ACA IgG を添加することにより培養上清中 PAI-1 は増加した。また HUVEC では ACA IgG 添加により TM 抗原量は減少し, 絨毛細胞においても TM 抗原量は減少し, TM 活性は低下した。

#### 〔考察〕

1. APA 陽性妊婦では低内量アスピリンとプレドニゾロン療法により児の予後改善が期待できると推測された。

2. APA 陽性妊婦の凝固線溶系の成績から母体血液は相対的に凝固優位の状態にあることが示唆された。APA 陽性妊婦のうち流死産群で血管内皮分子マーカーが高値を示したことは母体血管内皮細胞のみならず, 胎盤の絨毛細胞が障害され, 母体血中に流入した可能性が示唆された。

3. HUVEC, 絨毛細胞の培養系の成績から, ACA IgG は PAI-1 産生を刺激して線溶系を抑制し, また TM と結合して TM の分解促進, TM の機能低下に関与する可能性が考えられた。

#### 〔結論〕

APA 陽性妊婦では妊娠経過中にその抗体価の推移, 凝固線溶系および血管内皮分子マーカーを定期的に検査することが必要である。そして流早産, 血栓予

防のための抗体産生抑制，抗凝固療法など積極的治療を行う必要がある。

## 論文審査の要旨

妊娠経過中，流産あるいは胎内死亡に陥り生児を得ることが困難な症例を不育症と規定するが，この原因として自己抗体による凝固線溶系の異常が近年注目されている。

本論文は，抗リン脂質抗体陽性妊婦12例について経過観察中流死産となった5例と，抗凝固療法を行いつつ生児を得た4例に分け，正常妊婦46例を対象として凝固線溶系の諸因子，血管内分子マーカーを測定し，更に臍帯血内皮細胞および絨毛細胞の培養系に anticardiolipin 抗体 (ACA) の精製 IgG を添加して，PAI-1およびTM を測定し，凝固亢進の病態を臨床的並びに実験的手法によって解明した。学術上並びに臨床価値の高い論文である。

### 主論文公表誌

抗リン脂質抗体陽性妊婦における凝固線溶系動態に関する研究

東京女子医科大学雑誌 第67巻 第11号  
892-901頁 (平成9年11月25日発行) 雨宮照子，  
中林正雄，安達知子，武田佳彦

### 副論文公表誌

- 1) ヒト胎盤トロンボモジュリンの生化学的性質の検討。血液と脈管 19(6)：651-653 (1988) 安達知子，矢谷達樹，渡辺由佳里，下島千穂，雨宮照子，岩下光利，中林正雄，武田佳彦，坂元正一，石井秀美，中野昌彦，風間睦美，丸山征郎

- 2) 凝固線溶系からみた妊娠中毒症の病態と治療。産婦治療 58(3)：348-353 (1989) 中林正雄，矢谷達樹，村岡光恵，雨宮照子，武田佳彦，坂元正一
- 3) 産科出血と輸血。周産期医 20(8)：1171-1173 (1990) 中林正雄，雨宮照子，武田佳彦，坂元正一
- 4) 妊娠中の凝固線溶系検査。産と婦 56(増刊号)：355-358 (1989) 中林正雄，坂元正一，雨宮照子，武田佳彦
- 5) 最近開発された DIC や産後大出血例の治療法。ペリネイタルケア 10(2)：31-36 (1991) 中林正雄，雨宮照子，武田佳彦，坂元正一