

(115)

| | |
|----------|---------------------------------------|
| 氏名(生年月日) | 中 谷 明 子 |
| 本 籍 | |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第1843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 | 子宮内胎児発育遅延における絨毛の抗血栓機能の意義に関する研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 溝口 秀昭, 亀岡 信悟 |

論文内容の要旨

〔目的〕

子宮内胎児発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR) の発症機序は、母児間の物質交換の場である胎盤での循環障害が重要であると考えられている。代表的な IUGR の原因となる重症妊娠中毒症の胎盤には、フィブリン沈着や梗塞がみられることから、胎盤局所の血液凝固亢進が関与していると推測される。本研究では IUGR に対して抗凝固療法を行い、その治療成績を母体の血液性状とともに解析し、さらに胎盤絨毛細胞の抗血栓機能について基礎的研究を行った。

〔対象および方法〕

妊娠34週未満の IUGR 23例を対象とし、治療法、母体ヘマトクリット (Ht) 値 (カットオフ値36.8%) によりマルトース・ヘパリン療法 (M-H) 正常 Ht 群 8例 ($32.4 \pm 1.3\%$: mean \pm SE), M-H 高 Ht 群 8例 ($40.0 \pm 0.5\%$), antithrombin III (AT III) 療法群 7例 ($37.5 \pm 1.2\%$, AT III 活性 $67.7 \pm 3.0\%$) の3群に分け、治療期間中の胎児発育を検討した。また妊娠初期絨毛培養細胞において、細胞のトロンビン結合 (上清中トロンビン活性を合成基質法で測定), prostaglandin (PG)₂ 産生 (上清中6-ketoPGF₁ α を RIA 法で測定), 細胞内 thrombomodulin (TM) 量 (EIA 法で測定) に対する AT III の影響について検討した。

〔結果〕

本治療法による胎児発育は、M-H 正常 Ht 群で 26.6 ± 3.7 g/day と標準発育の113%に達したのに対し、M-H 高 Ht 群では 11.1 ± 2.1 g/day で標準発育の

47%に止まり2群間では有意 ($p < 0.05$) に差を認めた。しかし AT III 群では 20.6 ± 4.0 g/day で、M-H 高 Ht 群に比し有意に改善され標準発育の87%に回復した。培養細胞のトロンビン結合、PGI₂産生は AT III の添加により有意 ($p < 0.05$) に促進され、ヘパリンによりこの促進効果は認められなくなった。細胞内 TM 量は AT III により有意 ($p < 0.01$) に増加した。

〔考察〕

M-H 療法は Ht 値が正常域であれば糖代謝の改善とヘパリンの作用により、母児間代謝を促進して効果的と考えられたが、Ht 高値の場合は胎盤局所での凝固亢進による循環障害の存在が示唆され、この循環障害は AT III 補充により改善し、胎児発育が改善したものと推測された。基礎研究の結果から AT III は絨毛表面のヘパリン硫酸を介して、トロンビン結合、PGI₂産生を促進し、さらに細胞内 TM 量を増加させて抗血栓機能を亢進させ、胎盤循環を維持していると考えられる。

〔結論〕

Ht 値が正常域の IUGR 例に対しては M-H 療法が有効であったが、Ht 高値例に対しては AT III 補充療法が有効であった。胎盤絨毛は血管内皮と類似した抗血栓機能を有し、胎盤循環を維持していることが示された。

論文審査の要旨

胎内発育障害児に対する胎内治療は、極めて困難であるが、胎盤の物質交換機能を賦活化する IGF-I の遊離効果をもつヘパリンとインシュリン非依存性の糖代謝基質であるマルトースを組合せた輸液療法を開発し、更に凝固亢進が存在する高ヘマトクリット血症症例には AT III 補充を行い、良好な治療効果を得ることができた。特に AT III 補充の絨毛細胞への効果を検討するため、凝固諸因子を培養絨毛細胞を用いて追求し、AT III が絨毛表面のヘパラン硫酸を介して、トロンビン結合・PGI₂ 産生を促進し、TM 増加とともに抗血栓機能を亢進させ、胎盤循環を維持することを明らかにした、臨床上価値のある論文である。

主論文公表誌

子宮内胎児発育遅延における絨毛の抗血栓機能の意義に関する研究

東京女子医科大学雑誌 第67巻 第12号
973-982頁 (平成9年12月25日発行) 中谷明子,
中林正雄, 武田佳彦

副論文公表誌

- 1) 妊娠初期絨毛細胞における抗血栓作用の調節機序. 日産婦新生児血液会誌 5(2):76-77 (1995)
中谷明子, 中林正雄, 武田佳彦

- 2) 子宮-胎盤-胎児循環: 子宮胎盤循環障害の治療ならびに研究の展望. 血管と内皮 6(6): 650-656 (1996) 中林正雄, 中谷明子, 武田佳彦
- 3) 胎児仮死の臨床的評価と治療-胎内治療: 薬物療法. 周産期医 27(10):1331-1334 (1997) 中林正雄, 中谷明子, 武田佳彦
- 4) Sick Sinus Syndrome 合併妊娠・分娩の1例. 日産婦東京会誌 40(4):437-440 (1991) 菊地愛子, 中谷明子, 武田佳彦, 高木耕一郎, 中林正雄, 坂元正一