

博士(医学) 加藤 誠

論文題目

Reduction in maternal complement levels during delivery by cesarean section

(帝王切開分娩における母体血清補体値の減少)

論文の内容の要旨

[はじめに]

先進国での帝王切開率は、1970年代では約5%であるが1990年には20~30%に増加している。ひとたび陣痛が始まると、強い周期的な子宮収縮とともに、母体の心血管系、内分泌系、免疫、栄養、エネルギー代謝機能のような母体の生理機能に大きな変化が起こり、母体は母乳栄養の開始、子宮の復古などの生理的な変化に円滑に対応していく。一方で、帝王切開による分娩の場合、段階的な母体の変化を経験しないで児の娩出にいたる。さらに、帝王切開においては、脊椎麻酔、腹壁や筋層の切開、筋層や腹部切開創の羊水の直接的な接触、筋層や腹部の縫合などにより、アレルギー反応あるいは羊水塞栓症などのアナフィラキシー反応が発生しやすい。しかしながら両者の母体に対する免疫系の違いは十分に解明されていない。本研究では、帝王切開の様々な処置が母体の免疫系、特に補体系にどのような変化を与えるかについて検討した。

代表的な補体活性化経路には「レクチン経路」、「古典経路」、「代替経路」がある。アナフィラキシー反応においては、補体が活性化すると、C1q受容体を介して、凝固第XII因子(以下、XII因子)が活性化される(接触系)。XII因子は、接触系の凝固促進作用の他に、カリクレインさらにはプラスミンの産生亢進を介してC3などの補体の活性化による消費を促す。そこで、本研究において、帝王切開分娩と経膈分娩において、母体血清のC3、C4とXII因子の変化を比較した。

[対象と方法]

掛川市立総合病院倫理委員会で承認され同意が得られた選択的帝王切開例70症例と経膈分娩140症例を対象とした。帝王切開症例では、脊椎麻酔前、児娩出直後、児娩出2時間後に採血した。経膈症例は、陣痛発来後(140例)分娩直後(136例)分娩2時間後(140例)破水直後(139例)破水2時間後(29例)に採血した。1症例では、約10分ごとに採血した。採取後直ちに遠心分離(3000回転/分、5分間)し血清と血漿を-20°Cで凍結した。C3、C4の免疫学的測定はN-アッセイTIA C3-SH ニットーボー、N-アッセイTIA C4-SH ニットーボーにより、自動分析装置Multi-SH Calibrator(いずれも日東紡績(株))を用いた。XII因子は、SynthASil APTT(三菱化学メディエンス(株))により自動分析装置ACL TOP analyzer(インスツルメンテーションラボラトリー)を用いた。ヘマトクリット値を用いてデータの適正化を行った。統計解析は、3群間の比較においては、post-hoc、Friedman testで評価し、2群間の比較にはstudent's t-testを用いた。P-valueにて0.05未満を有意差ありと判定した。

[結果]

経膈分娩において、陣痛発来後、分娩直後、分娩2時間後のC3は、132.5±20.5 mg/dL、142.7±21.5 mg/dL、121.0±18.8 mg/dL、C4は、26.2±8.3 mg/dL、28.4±8.7 mg/dL、25.6±15.6 mg/dL、

XII 因子は、 161.1 ± 39.1 mg/dL、 173.3 ± 46.9 mg/dL、 147.7 ± 36.6 mg/dL であった。分娩直後の C3 値は、陣痛発来、及び分娩 2 時間後の C3 と比較し有意に高値であった。C4 の変化は有意差を認めなかった。XII 因子は、分娩 2 時間後の値が分娩前より有意に低かった。

帝王切開においては、脊椎麻酔前、児娩出直後、児娩出 2 時間後の C3 は、 143.5 ± 27.2 mg/dL、 113.4 ± 22.6 mg/dL、 107.5 ± 21.6 mg/dL、C4 は、 29.8 ± 8.0 mg/dL、 23.5 ± 6.6 mg/dL、 23.0 ± 10.4 mg/dL、XII 因子は、 171.0 ± 50.1 mg/dL、 138.4 ± 44.9 mg/dL、 132.8 ± 34.7 mg/dL であった。C3、C4、XII 因子とも、児娩出直後、児娩出 2 時間後の値は脊椎麻酔前より有意に低下した。

[考察]

今回の検討で、経膈分娩では、陣痛発来後と比較して分娩後に C3 の有意な一時的上昇を認めたが、帝王切開分娩では、脊椎麻酔前より、分娩後、分娩 2 時間後有意に低下し、少なくとも 2 時間低いままであった。これらの成績から帝王切開では、何らかの機序により補体が活性化され消費されていること、さらに内因系の XII 因子が活性化され消費されている可能性が示唆された。一般に、活性化 XII 因子は、カリクレイン・キニン系でプレカリクレインをカリクレインにする。カリクレインは、高分子キノゲン (HMWK) を分解し、ブラジキニンを遊離(産生)させる。また、ブラジキニンは、血管透過性亢進作用などを有する。帝王切開では経膈分娩に比べて、弛緩出血、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、羊水塞栓症の発生の頻度が高いことが知られているが、今回明らかになった補体値や XII 因子の低下と何らかの関連が示唆された。

[結論]

帝王切開分娩と経膈分娩では、母体の補体を中心とした免疫系の変化が大きく異なることが明らかとなった。今後、そのメカニズムや生理的意義をさらに明らかにしていきたい。

論文審査の結果の要旨

本研究では、帝王切開の様々な処置が母体の免疫系、特に補体系にどのような変化を与えるかについて検討するために、帝王切開分娩と経膈分娩において、母体血清の C3、C4 と XII 因子の変化を比較した。

掛川市立総合病院倫理委員会で承認され同意が得られた選択的帝王切開例 70 症例と経膈分娩 140 症例を対象とした。帝王切開症例では、脊椎麻酔前、児娩出直後、児娩出 2 時間後に採血した。経膈症例は、陣痛発来後、分娩直後、分娩 2 時間後、破水直後、破水 2 時間後に採血した。1 症例では、約 10 分ごとに採血した。

経膈分娩において、分娩直後の C3 値は、陣痛発来、及び分娩 2 時間後の C3 と比較し有意に高値であった。C4 の変化は有意差を認めなかった。XII 因子は、分娩 2 時間後の値が分娩前より有意に低かった。帝王切開においては、C3、C4、XII 因子とも、児娩出直後、児娩出 2 時間後の値は脊椎麻酔前より有意に低下した。これらの結果から帝王切開では、何らかの機序により補体が活性化され消費されていること、さらに内因系の XII 因子が活性化され消費されている可能性を示した。

審査委員会では、補体が低下するメカニズム、羊水塞栓症と補体との関係についての質問に対し、回答は適切であった。

審査委員会では、帝王切開による分娩が補体や凝固因子に与える影響を検討した研究がほとんどなく、今回の研究により何らかの原因で影響を与えていることを示したことを高く評価し、今後研究でそのメカニズムの解明を期待した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 梅村 和夫
副査 緒方 勤 副査 小川 法良