原 著

Hepaplastintest (HT) の産婦人科領域への応用*

今 井 信 昭** 真 鍋 修 身** 大 橋 孝**
早 野 雄二郎** 尾 池 純 子*** 寺 尾 俊 彦***

Key words : Hepaplastintest, Sex-hormones, Pregnancy, GOT, GPT

緒 言

妊娠すると血液凝固能が亢進し、血栓症を併発しやすいことは良く知られている。また、性ホルモン剤の投与によっても、血液凝固能が亢進する。性ホルモン剤のうちでも経口避妊薬は、投与対象が全く健康な婦人であること、投与期間が長いことなどから、副作用が問題となる。経口避妊薬の副作用として、血栓症の発生や、肝機能障害については、諸外国で早くから注目され、経口避妊薬服用中には、これら副作用の check を励行すべきだとされている。

しかしながら実際には血栓症発生を予知することは極めて難しい。従来の血液凝固検査法は、凝固能の低下を測定することに主眼が置かれ、凝固の亢進状態を知るための検査法ではなかった。過凝固状態を check できる検査法、しかも容易にできる検査法の開発が望まれている。

Hepaplastintest (以下 HT と略す) は、凝固能力の比較的高い検体でも測定でき、また、肝で生成される prothrombin complex の値を忠実に反映するため、肝における蛋白生成能を知ることができる、すなわち肝機能検査としても応用し得よう開発された。HT が過凝固状態と肝機能を同時に知ることができるならば、この

検査法は経口避妊薬の副作用の check に応用し得る可能性がある。

そこでわれわれは、まず、妊婦の血液凝固亢進状態が HT によって測定し得るかどうかを検討し、次いで、ホルモン剤を投与した際の血液凝固能の変動や肝機能の変動を知り得るかどうかを検索した。

I. 実験対象、および方法

1. 正常非妊婦、および妊婦の HT, PT, TT

当科外来を訪れた健康非妊婦41例 (11~56歳 平均 33.2 歳)、正常妊婦 (妊娠 7~10 か月) 4 例の HT, Prothrombin time (以下 PT と略す)、および Thrombotest (以下 TT と略す) を測定した。PT, TT についてはその活性値が 100% になった時は、検体をそれぞれ 4 倍、および 5 倍に稀釈し、得られた活性値に係数を乗じて (PT は $\times 4$, TT は $\times 4.3$)、100% 以上の活性を求めた。HT, TT は citrated whole blood を用い、PT (Lyoplastin : 持田) は citrated plasma を用い、何れも 37°C 恒温槽内の水の表面に浮かせたビニール・シート上にて行った。すなわち、試薬、並びに検体をこのビニール・シート上に一定時間 (30 秒間) 載せた後、混和し、凝固時間を測定した。細い曲った針金 (注射針のマンドリン) にて混和、針金の先に fibrin の糸が出

* Check of hypercoagulable state in pregnancy and during oral contraception using Hepaplastintest. (The 4th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 28, 1975).

** 名古屋大学医学部産婦人科 (〒466 名古屋市昭和区鶴舞町), Nobuaki IMAI, Osami MANABE, Takeshi OHASHI & Yujiro HAYANO: Department of Obst. and Gynec., School of Medicine, Nagoya University, Aichi, Japan 466.

*** 浜松医科大学産婦人科, Junko OIKE & Toshihiko TERAOKA: Department of Obst. and Gynec., School of Medicine, Hamamatsu University, Shizuoka, Japan.

Fig. 1 Hepaplastintest value.

来るまでの時間を計り、凝固時間とした。

2. 性ホルモン剤投与時の HT, GOT, GPT

以下の如く性ホルモン剤を投与して、計90例について HT, GOT, GPT を測定した。性ホルモン剤としては estrogen 単独, gestagen 単独 (大量, 短期間投与), および estrogen と gestagen の合剤 (gestagen としては少量, 長期間投与) について検討した。

Estrogen については、不妊症患者 (7 例) に mestranol (Devocin) 60 γ /日を 11 日間投与し、(Kaufman 療法の際の estrogen 投与期を利用), 投与前, 投与第 3~4 日目, 並びに投与第 11 日目に採血した。Gestagen については機能性子宮出血患者 (41 例) に nor-ethisterone (Norluten) 15mg/日, 5 日間投与し、投与前, 投与第 3~4 日目, 投与第 14 日目 (投与後) に採血した。Estrogen と gestagen の合剤としては、経口避妊薬服用者 (42 例, すでにこれまで cyclic に服用してきた症例を含む) に, ethinyl estradiol 50 γ と nor-ethisterone acetate 4mg の合剤 (Anovlar) を月経第 5 日目より 20 日間投与し、投与前, 投与第 3~4 日目, 投与第 15~20 日目に採血した。

II. 実験成績

Fig. 2 Levels of HT, PT and TT at Different stages of Gestation.

1. 正常非妊婦, および妊婦の HT 値

正常非妊婦 41 例の HT 値は $101.26 \pm 16.08\%$ であり、(図 1) の帯で示した。

正常妊娠 7, 8, 9, 10 か月 40 例について HT, PT, TT を測定した。PT は全例 100% 以上, TT は 2 例を除いた全ての症例で 100% 以上, HT は 92~200% まで広く分布し, 1 例のみ 200% 以上の活性であった。

以上の成績から、従来の検査法である PT や TT では、妊婦の如く凝固亢進状態にある検体を用いて測定すると、全て 100% 以上となり、個人差や活性の多寡が定量的に表現されないことがわかった。

そこでまず、凝固亢進状態にある妊婦血 (HT にて 170% の活性を持つ血液) を, in vitro にて段階稀釈し, HT, PT, TT を測定し, 3 者測定法を比較検討した。その結果, PT はこの血液を 60% 以上に稀釈して始めて凝固時間の上に極く僅かな差 (1 秒) が現われ, さらに稀釈すると凝固時間は延長するが, その差は軽微であった。TT では, この血液を 70% 以上に稀釈して始めてその凝固時間に差が現われ, さらに稀釈すると段階的に凝固時間は延長する。HT では 80% 以上に稀釈すると凝固時間に差が現われ, 段階稀釈によって急峻な差となって現われた。HT では僅かな凝固能の差が鋭敏に凝固時間に反映されることがわかった。すなわち, PT は低い凝固能においてのみ定量的意義があり, HT では比較的高濃度でも定量的意義のあるこ

Fig. 3

とがわかった。また、上記稀釈実験によって得られた凝固時間から活性値を求め、稀釈した分だけ乗すると、TTでは異常高値となることがわかった。例えば、HTにて170%であった血液はPTでは168%であり、TTでは258%であった。通常の血液、または凝固能の低い血液を稀釈しないでそのまま測定すると、一般にTTよりHTの方が高値となることが知られている(PIVKAの影響を受けないため)が、凝固亢進状態にある血液を稀釈して測定すると、この関係が逆転することがわかった。これは血液を稀釈したことにより、TTもPIVKAなどのinhibitorに影響されなくなるためと思われた。

妊娠7, 8, 9, 10か月の検体について、HTは検体を稀釈せずそのまま、PTは4倍稀釈血漿を用い、TTは5倍稀釈した血液を用いて測定した。その結果(図2)の如き推移を示した。HT値は妊娠月数の進行と共に段階的に上昇し、PT値はHT値に近似した傾向を示すも段階的上昇を示さなかった。TT値はHT, PT値に比し異常高値となった。

また、これら3者測定法から得られた値の相関性について検討した。HTとTTでは、凝固時間についてみると $r=0.4798$ ($n=38$)で、また活性値についてみると $r=0.4655$ ($n=38$)で、共に危険率1%以下で相関性を認めた。HTとPTでは、凝固時間についてみると、 $r=0.4405$ ($n=27$)であり、危険率5%以下なら相関関係を認め、これを活性値についてみると $r=0.3564$ ($n=27$)で相関性を認めなかった。

以上の成績から、HTはたとえ検体が凝固能の高いものであっても、稀釈することなく原液

Fig. 4 Correlation between Hepaplastintest and GOT values.

Fig. 5 Correlation between Hepaplastintest and GPT values.

のまま測定でき、その凝固能に応じた値が鋭敏に反応して得られることがわかった。

なお、これらの妊婦には、何れも血栓症などの臨床症状を呈するものはなかった。

2. 性ホルモン剤投与とHT値

性ホルモン剤投与時のHT平均値の変動は、(図3)の如くであった。Mestranol (Devocin)を投与するとHT値は上昇傾向を示した。norethisterone (Norluten)を投与すると、HT値は上昇し、投与後は下降した。Gestagenとしては比較的少量である経口避妊薬 (Anovlar)を投与すると、投与20日目に軽度ながら上昇傾向を示した。また、Anovlar服用者のHT平均値は、他のホルモン剤服用者に比し、やや高い傾向を認めた。これは、Anovlar服用者では、大部分の症例が、すでに長期間にわたってcyclicに服用していたためかと思われた。

以上、ホルモン剤を投与すると、HT値が上

昇傾向を示すことがわかった。ホルモン剤投与後に HT 値が正常非妊婦の HT 値の上限を越えた症例(図1)は, Norluten, Anovlar の何れの場合にも約10%に認められた。しかし, 正常値上限を越えた症例の何れも, 服用を続行させた。なお, 以上のホルモン剤服用者のうち, 血栓症などの臨床症状を呈したものはなかった。

次に, ホルモン剤投与に伴う肝障害の check に HT を応用し得る可否かを検討した。緒言で述べた如く, 性ホルモン剤服用時には, しばしば肝障害が認められ, 従来はこれを GOT, GPT を測定することによって check してきた。そこで, 先に述べたホルモン剤投与時に, 同時に GOT, GPT を測定し, 両者の相関性について検討した。

HT と GOT との相関は(図4)の如く, $r = -0.119$ ($n=209$) で, 相関性は認められなかった。HT と GPT との相関は, (図5)の如く $r = -0.149$ ($n=209$) で危険率5%以下で負の相関が認められた。図中, GOT, GPT が40単位以上を示した症例は, いずれもホルモン剤を投与した後に上昇した例である。このような症例を HT によって check するならば, HT 値が異常低値(正常非妊婦値の下限界以下の値)にならなければ check できない。しかしながら, GOT, GPT 値が高値を示した症例は, いずれも HT 値が正常域にあった。したがって GOT, GPT 値が軽度上昇する程度では, HT 値に反映しないことがわかった。これは HT が肝の蛋白生成機能を測定するための検査であり, GOT, GPT が肝細胞の破壊を知る検査法であることによるものであろう。

以上の成績から, 性ホルモン剤投与時の HT 測定の意義は, HT 値が異常高値を示す場合(凝固亢進状態を反映)にのみ認められることがわかった。

結 論

従来の凝固検査法である PT, TT は, 凝固能の低下状態を知るための検査法であり, これらの検査法は, 妊婦や性ホルモン剤服用者の凝固亢進状態を知るには適していなかった。

HT を用い, 凝固亢進状態にある検体を測定

したところ, 検体を稀釈することなく原液のまま凝固能に応じた値が得られることがわかった。この HT は, 今後, 血液凝固亢進状態と血栓症発生との関係などを検討していく上で, 有用な検査法の1つになると考えられる。

<ABSTRACT>

Check of Hypercoagulable State in Pregnancy and during Oral Contraception using Hepaplastintest

by

Nobuaki IMAI, Osami MANABE, Takashi OHASHI, Yujiro HAYANO, Junko OIKE and Toshihiko TERAOKA*

from

Department of Obst. & Gynec., School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, and Hamamatsu University, Hamamatsu, Japan.

from

The many coagulation factors increase during pregnancy, accordingly pregnant women often complicate thromboembolic episodes. The side effect of oral contraceptives such as thromboembolism and disorders of liver function have long been called attention, but the suitable and simple test to predict these side effects has not been known.

Prothrombin time (PT) and Thrombotest (TT) are sensitive only at low coagulation activities. On the other hand, Hepaplastintest (HT) gives reliable results in the assay of hypercoagulable state, still more HT can be used as a liver function test.

It is the purpose of this paper to clarify whether HT is available to assay the hypercoagulability during pregnancy and to check the side effects during the use of oral contraceptives.

HT was studied in 41 non-pregnant, 40 pregnant (pregnancy VII th-X th month), and 90 sex-hormones administrated women. TT, PT, GOT and GPT were also examined. The results were following.

- 1) HT mean value in normal non-pregnant women was $101.26 \pm 16.08\%$.
- 2) HT mean value in pregnancy VII th month

women was $131.40 \pm 14.8\%$, in VIII th $142.50 \pm 13.87\%$, in IX th $143.66 \pm 7.10\%$, in X th $158.07 \pm 4.15\%$. These high values could be measured by using non-diluted samples.

None of these pregnant women complicated thromboembolic disease. Therefore the relation between these high values and an increasing tendency to thrombosis was not determined.

- 3) HT, GOT and GPT was studied in 3 groups taking sex-hormones.: 7 women taking Me-stranol ($60\gamma/\text{day} \times 11$ days), 41 women taking Norethisterone ($15 \text{ mg}/\text{day} \times 5$ days) and 42 women taking oral contraceptives (Anovlar 1 Tab/day $\times 21$ days). HT values elevated moderately during the use of sex-hormones

and reduced after the ceasing. 10% women in each groups had high HT values above the normal non-pregnant women. None of them had thromboembolic disease.

No correlation between the HT values and the GOT and GPT values could be seen. The GOT value elevated above 40 units in 4 cases and GPT in 8 cases, whose HT values were in normal range. HT could not be available to check the slight liver disorders during oral contraceptives.

- 4) It was concluded that HT was useful for the assay of hypercoagulable state. The possible correlation between high HT values and an increased risk of thrombosis should be further investigated.