

機関番号：13802  
 研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20591911  
 研究課題名（和文）羊水塞栓症の原因究明と羊水塞栓症からDICを発症する機序に関する血清学的研究  
 研究課題名（英文）Serological study of amniotic fluid embolism(AFE) and of mechanism of the DIC(disseminated intravascular coagulation) caused by AFE.  
 研究代表者  
 堀内健太郎 (HORIUCHI KENTAROU)  
 浜松医科大学・医学部医学科・教授  
 研究者番号：30089841

研究成果の概要（和文）：我々が開発した新規合成法で合成したコプロポルフィリン-I 亜鉛(ZnCPI)の純度を、ICP(高周波誘導結合プラズマ)発行分光分析法で明らかにした。このことにより、羊水塞栓症患者血清中のZnCPI濃度を正確に求めることを可能にした。

研究成果の概要（英文）：We determined the purity of synthesized zinc coproporphyrin-I (ZnCPI) by the method of Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy. Then, we are able to get a precise value of ZnCPI concentration in the serum with amniotic fluid embolism.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：生命科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：羊水塞栓症、DIC、子宮、血栓

#### 1. 研究開始当初の背景

羊水塞栓症は、妊娠中または分娩後12時間以内に、心停止、呼吸不全もしくは分娩後2時間以内の原因不明の大量出血(1500ml以上)、播種性血管内凝固症候群(DIC)といった発症形式をとることが多いことはわかっているが、その病態は現在でも明確でない。古典的には、羊水成分(胎便・義毛・胎脂など)が母体血中に流入することによって引き起こされる『肺毛細血管の閉塞による肺高血圧症と呼吸障害』が中心的病態と考えられていたが、近年では組織トロンボプラスチン様成分の母体血中への急激な流入が凝固系を活性化し、DIC、弛緩出血を惹起するとも言わ

れている。同時に子宮や肺でのアナフィラキシー様反応の関与も示唆されている。羊水塞栓症の病態特に子宮における病態を解明し、羊水塞栓症の管理の向上に役立つ研究を行う。

#### 2. 研究の目的

羊水塞栓症の診断には、母体血清中のSTN(Sialyl Tn)、あるいはコプロポルフィリン-I 亜鉛(ZnCPI)値を求める方法が便利であるが、ZnCPIの方は非常に不安定で、データのばらつきが大きすぎるように思われる。その点を明確にするために、ZnCPIの新規合成法を確立する必要性があった。そこで、合成法を確立し、ZnCPIの化学的性質を明らかに

することを目的として研究を開始した。

### 3. 研究の方法

ZnCPI を多量に合成し、純度を正確に求め、それをもとに今までの測定結果を見直すことから始めた。

### 4. 研究成果

平成20年度に我々が新たに開発した亜鉛コプロポルフィリン(ZnCPI)の大量合成法(特願2008-520532「ポルフィリン(Y)の多価金属化合物の新規製造方法」)を用いて研究成果をあげた。

(1)これまで量が少なくて正確に求めることの出来なかった合成ZnCPIの純度を、(株)東レリサーチセンターに外注することによって決定した。これによって、従来は推定値でしかなかった、全国医療機関から送られてくる、羊水塞栓症、あるいは羊水塞栓症疑い患者血清中のZnCPI濃度が、絶対量として求めることが可能になった。

(2)新規大量合成方法で得られたZnCPIを用いて抗体の作成を試みたところ、ZnCPIに対する抗体を産生するいくつかのクローンを得ることができた。この結果は、羊水塞栓症などの血清学的研究に、新たな手法を提供する可能性が示唆される。

(3)平成15年8月から、日本産婦人科医学会からの委託を受け開始した羊水塞栓症血清検査全国登録事業により測定した、羊水塞栓症あるいは羊水塞栓症疑い患者血清中の数は、平成22年度は138検体で、平成15年の開始時からの総計は471検体になった。

(4)羊水塞栓症血清検査全国登録事業で送られてきた血清には様々症例が見られ、それらのSTN、ZnCPI、IL-8、C3、C4等の検査データが蓄積されつつある。これにより、羊水塞栓症をはじめとした、産科領域での種々疾患のリスクファクターを抽出することが出来る可能性が示唆される。

(5)ZnCPI は主に可視領域の光に対して非常に不安定である。その不安定化の原因を、合成ZnCPIを用いることによって調べることが可能になった。

血清中のZnCPIの測定で、ウォーターズ社のμbondapak C18 Radial-Pakを用いてきたが、すでに製造中止になっている。したがって、国内、国外の在庫がなくなる時点で測定ができなくなる。そこで新規測定法の検討を開始した。ZnCPIは、酸素の共存下、光があると一重項酸素を放出し、極めて簡単に壊れることが明らかになり、例えば固相抽出法による測定は不可能であることを明らかにした。羊水塞栓症血清検査全国登録事業のためにも、血清中のZnCPIの新規測定法の開発が急がれる。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① 金山尚裕、羊水塞栓症-DIC型後産期出血との関連について、産科と婦人科、査読無、Vol.76、2009、1091-1096
- ② 金山尚裕、羊水塞栓症 産科救急Q&A～一次施設から三次施設までの対応、診断と治療社、査読無、Vol.21、No.2、2009、1243-1247

- ③ Kanayama N, et al., Angiotensin II receptor blocker candesartan cilexetil, but not hydralazine hydrochloride, protects against mouse cardiac enlargement resulting from undernutrition in utero, Reproductive sciences、査読有、Vol.16、2009、1005-1012

- ④ 金山尚裕、羊水塞栓症、産婦人科の実際、査読無、Vol.60、No.1、2011、15-19

- ⑤ 平井久也、金山尚裕、静脈血栓塞栓症のリスク評価、臨床婦人科産科、Vol.65、No.2、2011、113-117

[学会発表] (計4件)

- ① 金山尚裕、第3回総合周産期実践医(GPP)育成セミナー、2008年10月、仙台

- ② 木村聡、金山尚裕、第18回日本産婦人科・新生児血液学会、2008年6月、福岡

- ③ 金山尚裕、2009年、第9回熊本女性医学講座、熊本市

- ④ 金山尚裕、2010年、東京オペグループ創立58周年総会、東京

[図書] (計1件)

- ① 田中晶、杉村基、金山尚裕、メジカルビュー社、播種性血管内凝固症候群(DIC)、わかりやすい周産期・新生児の輸血治療、2009、pp159-166、

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀内 健太郎 (HORIUCHI KENTARO)  
浜松医科大学・医学部医学科・教授  
研究者番号：30089841

(2) 研究分担者

金山 尚裕 (KANAYAMA NAOHIRO)  
浜松医科大学・医学部医学科・教授  
研究者番号：70204550

杉原 一廣 (SUGIHARA KAZUHIRO)  
浜松医科大学・医学部医学科・准教授  
研究者番号：00265878

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：