

月経前後の線溶について

Movement of The Fibrinolysis in a Menstrual Period

市瀬陽子* 岩本仁子* 山口桂子** 阪口禎男**

Yoko Ichinose Hitomi Iwamoto Keiko Yamaguchi Sadao Sakaguchi

I. はじめに

月経とは、周期的な繰返しと、限られた日数で終る子宮出血で、女性特有の生理的な性機能である。しかし、月経に伴う障害として精神的なもの、身体的なものなど、いろいろ知られている。前者としては、いらいら、憂うつなど情緒的なものが主であり、後者には、下腹部不快感および疼痛、乳房痛、腰痛、頭痛、悪心、倦怠など機能的障害が多い。しかし、出血性血液疾患における月経時の出血傾向の増悪¹⁾や、月経時の婦人の手術に際しての出血量の増加²⁾など、当然、線溶系の関与が推察される。後者は、子宮での局所線溶の亢進、すなわち、月経時に於ける子宮内膜のプラスミン量の増加により、月経血が非凝固性となり、流出を容易にしていると考えられる³⁾。一方、性ステロイドホルモンが末梢血の線溶現象に関与しているという報告もある。これは、エストロゲン量の増加が凝固能の亢進をもたらすこと⁴⁾から、その低下は当然、線溶系を惹起しうることも考えられよう。

月経期の線溶について、特に、月経周期を中心とした線溶系の変化についての報告は余り多くみられない。真木ら⁵⁾は、部分トロンボプラスチン時間の延長傾向を示すことで、月経時の線溶亢進を認めている。また、雨宮⁶⁾は Thromboelast gram を用いて月経時の線溶率亢進を報告している。さらに篠田⁷⁾らも、オイグロブリン溶解法を用いた成績から線溶亢進を認めているが、いずれの報告も月経時と非月経時の非連続的末梢血の線溶系及び凝固系の差異の検討にとどまっている。

そこで、今回、我々は、月経前3日から5日より、または、月経第1日より月経終了後まで経日的に、更には月経と次回月経の中間期にも肘静脈より静脈血を採血し、FDP、ホーリンヒビター及びプラスミノーゲン値を測定し、月経前後の動態について検討したので、ここに報告する。

II. 対象および研究方法

1. 対 象

20才から28才まで(平均年齢21.7才)の正常な月経周期を示す健康女性24名を対象とした。月経周期は、23日から33日、又、月経持続日数は3日から7日であった。

2. 研究方法

A. 採血方法

月経前3日から5日より、または、月経第1日より月経終了後まで経日的に、また中間期にも肘静脈より静脈血の採取を行なった。なお、月経前より経日的に採血を行なったものは17例、月経第1日より採血を行なったものは7例であった。

*千葉大学医学部附属病院 **千葉大学教育学部看護課程

B. 測定方法

FDP 値は FDPL テストを、プラスミノーゲンは単純免疫拡散法を、また、ホールインヒビター値測定にはフィブリンプレート法を用いた。

- (1) FDP 値測定には FDPL キット (帝国臓器製薬) による半定量法を用いた。すなわちラテックス粒子に抗ヒトフィブリンノーゲン抗体を感作させた試薬と被検血清とをスライド板上で直接反応させ、凝集反応を示す検体の希釈倍数による半定量法である。
- (2) プラスミノーゲン値測定には、ヘキストジャパン社製のM-パルチゲンを用いて、ヒトプラスミノーゲンに対する抗体により、被検血清中のプラスミノーゲンと沈降反応を起こすことによって測定する単純免疫拡散法を用いた。
- (3) ホールインヒビター値はフィブリンプレート (北里研究所製) を用いて、反応リング (溶解窓) の面積を測定した。即ち、プラスミノーゲンおよび第Ⅻ因子を除去したフィブリンを含んだアガロースゲルプレートの試料穴に被検血漿を注入し、透明な反応リングを形成させるものである。これは、一定時間後の反応リングの直径×直径とプラスミンの活性単位の対数との間に比例関係が成立することによるものである。なお、ホールインヒビター値測定は以下の方法で行なった。
 - ① クエン酸塩化血漿0.1mlに60単位/mlのウロキナーゼ0.1mlと12.5単位/mlの牛プラスミノーゲン0.1mlを加え攪拌する。
 - ② 直ちにマイクロピペットで10 μ l をとり、プレートの試料穴に注入する。
 - ③ 湿潤箱に入れ、37℃18時間静置後、溶解面積 (直径×直径) をメスサプロンで測定した。

なお、ウロキナーゼおよび牛プラスミノーゲンの溶解には、0.005M phosphate Buffer Saline 溶液 (pH7.4) を用いた。また、ウロキナーゼ溶液については、その使用期限を一週間とした。

III. 成 績

月経前後における線溶の経日的変動を以下に示す。なお、月経前後を月経前 (月経3日前より月経前日迄)、月経前半期 (月経第1日より第3日)、月経後半期 (月経第4日より最終日迄)、月経後の4期に分類、さらに中間期をコントロールとした。

1. 図1に FDP 値の変動を示す。すなわち月経前より増量しはじめ、月経前半期にピークに達し、月経後半期に急減が認められ、月経終了直後より中間期にかけ安定した値を示している。そして、月経前と月経前半期 ($P<0.001$)、月経前半期と月経後半期 ($P<0.001$)、月経前半期と中間期に有意差が認められた。つまり、月経前半期と月経後および中間期とは有意な差を示し、月経前半期に FDP の明らかな増量が認められた。さらに、詳細に経日的に追跡し得た20例の FDP 値の経過をみると、特に月経第1日に最高値が認められた。(図2)
2. プラスミノーゲン値は、月経前のみにやや高値が認められた。すなわち、月経前と月経前半期 ($P<0.05$)、月経前と月経後半期および中間期 ($P<0.05$) に有意差が認められた。(図3) 同様に、経日的に追跡し得た14例のプラスミノーゲン値の変動をみると、特に月経2日前にピークが認められ、月経前半期には上昇前の値に戻ることが認められた。(図4)
3. ホールインヒビター溶解面積は、月経前より低下しはじめ、月経後半期に最低となり、その後急激に上昇がみられ、月経前より高い値が認められた。(図5) 即ち、月経前と月経前半期 ($P<0.05$)、月経前半期と月経後半期 ($P<0.001$)、月経後半期と月経後および中間期 ($P<$

月経前後の線溶について

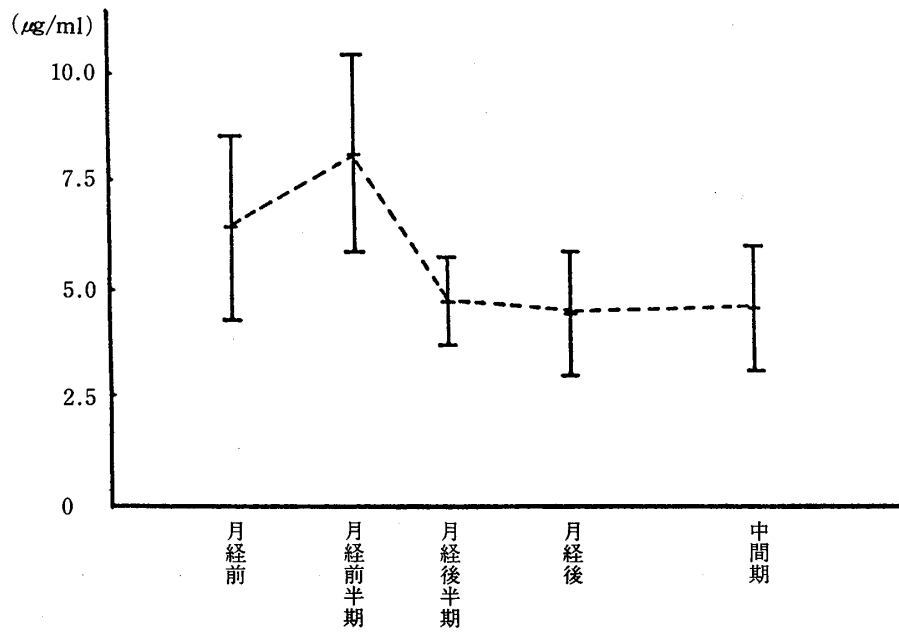


図1 FDPの変動

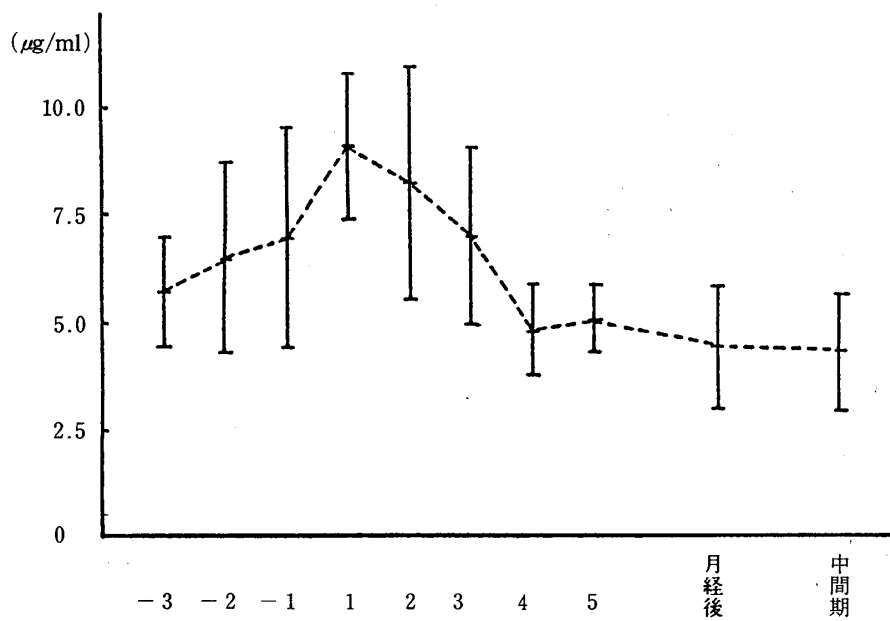


図2 FDPの経日的変動

(mg/dl)

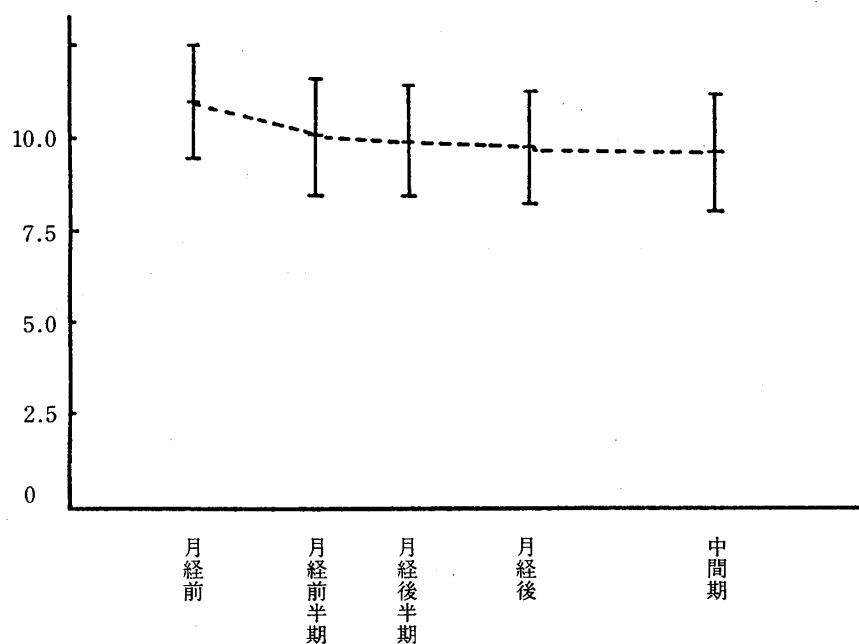


図3 プラズミノーゲンの変動

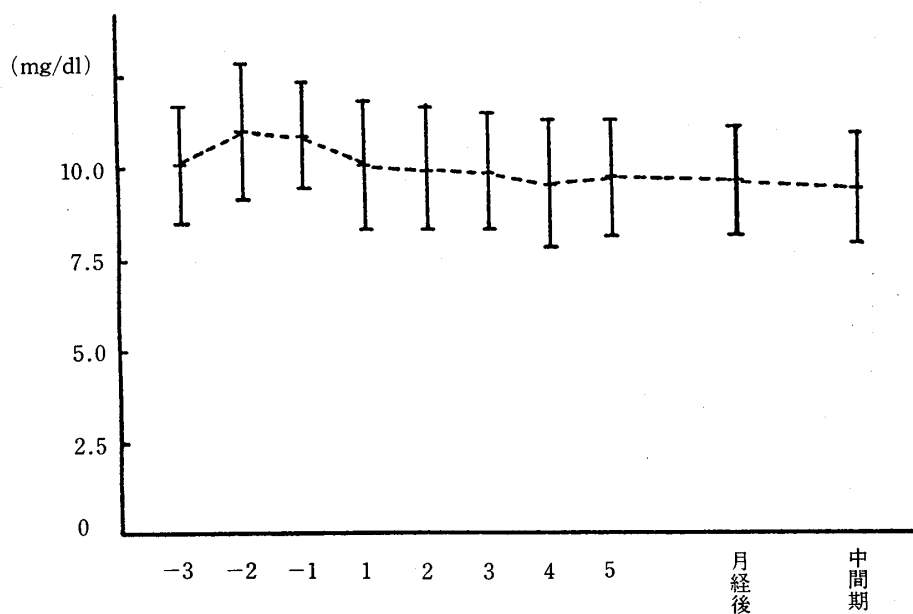


図4 プラズミノーゲンの経日的変動

月経前後の線溶について

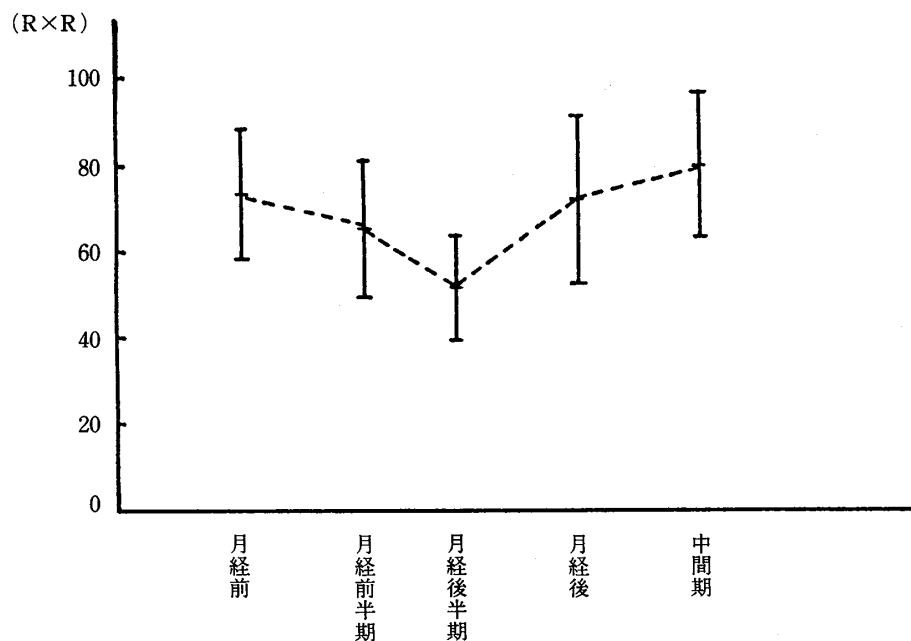


図5 ホールインヒビターの変動

0.001)で有意差が認められた。同様に、経日的に追跡し得た19例のホールインヒビターの変動をみると、月経前1日に小さなピークがみられ、その後漸減し、月経第5日に最低の値を示していることが認められた。即ち、ホールインヒビター値は、月経1日前より増量しはじめ、月経第5日にピークを示すことになる。(図6)

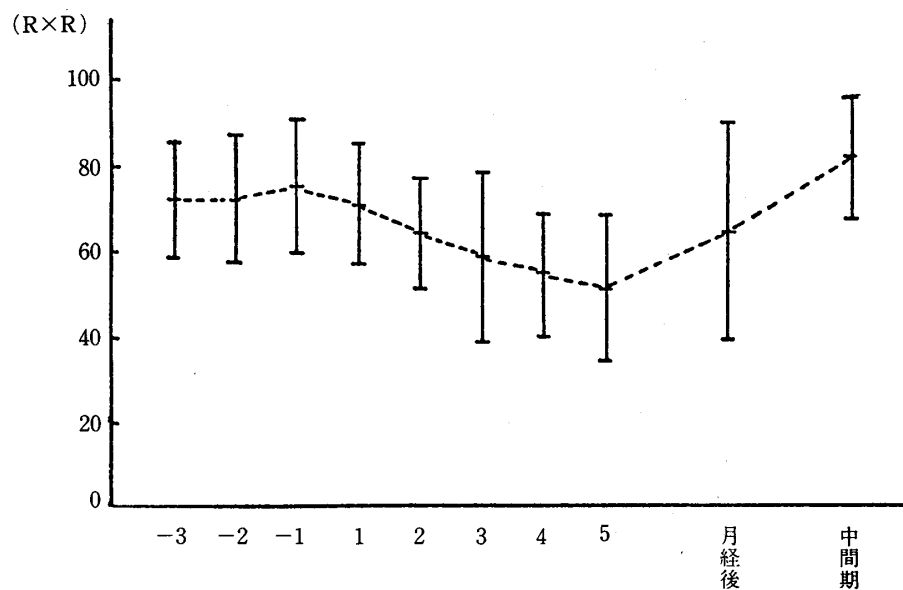


図6 ホールインヒビターの経日的変動

以上, FDP, プラスミノーゲン, ホールインヒビターの経日的変動の相互関係をみると (図7), プラスミノーゲン値は, 月経前とくに, 月経3日前よりわずかに上昇し, 月経2日前にピークに達し, 月経1日前に下降し, 上昇前の値に戻る。フィブリンおよびフィブリノーゲンの最終産物である FDP のピークは月経第1日にみられ, プラスミノーゲンのピークより2日の遅れがみられる。しかし, ホールインヒビターはプラスミノーゲン, FDP の変動にやや遅れて月経前1日より徐々に増量しはじめ, 月経第5日にピークを示した。

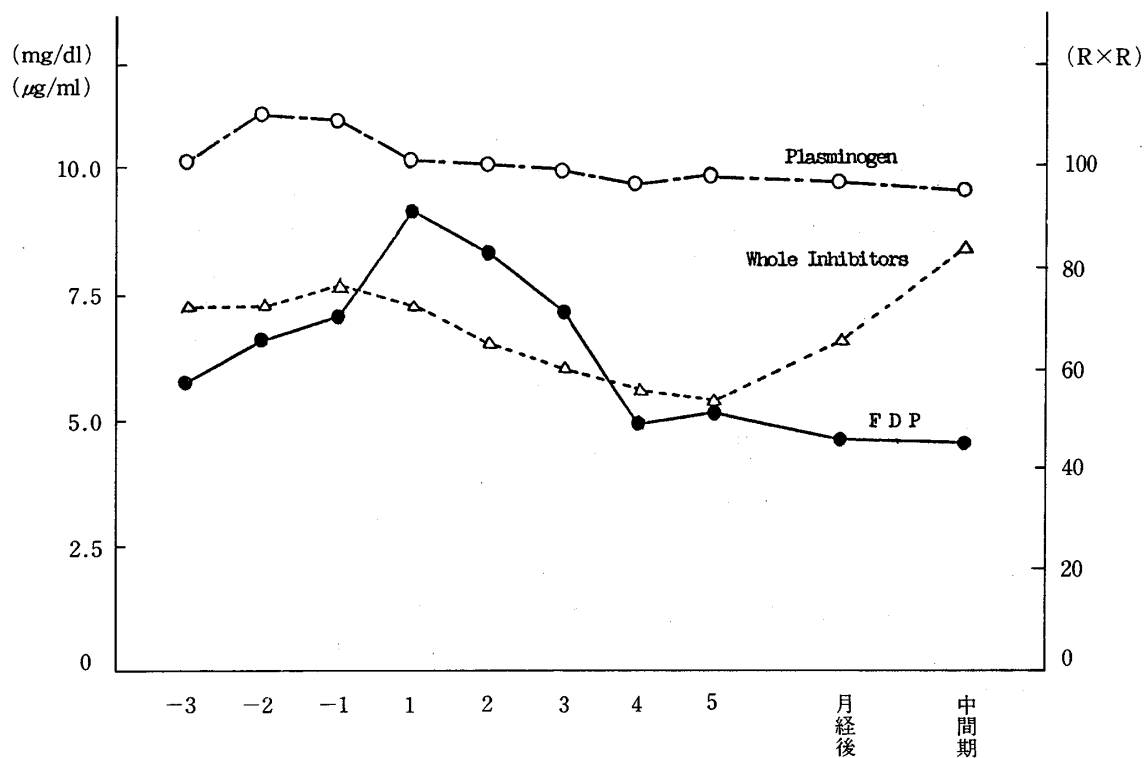


図7 FDP, プラスミノーゲン, ホールインヒビターの変動の相互関係

IV. 考 察

一般に, 線溶系は血液凝固系, キニン産生系とバランスを保ちながら生理的に極めて重要な働きを果している。即ち, 血液の流動性への関与, 癒着防止作用, 局所循環の調節などである。線溶現象の出現は, まず, プロアクチベーターがアクチベーターに活性化され, このアクチベーターがプラスミノーゲンをプラスミンに活性化し, 産生されたプラスミンがフィブリンを分解する。又, 活性化されたプラスミンはフィブリンのみならず, フィブリノーゲン, 第V, VIII, XII因子なども分解することが知られており, フィブリンおよびフィブリノーゲンの分解産物を総称して FDP (fibrinogen and fibrin degradation products) と呼んでいる⁷⁾。

今回の成績では, 月経前から月経後にかけて, FDP の増加, プラスミノーゲンの増量およびホールインヒビターの増量など, 非月経時と異なる末梢血の変動が認められた。即ち, プラスミノーゲン値は月経2日前にピークに達し, FDP はやや遅れて月経第1日にピークを示す。更に, ホールインヒビターはプラスミノーゲン, FDP の変動に遅れて月経第5日にピークを示した。

プラスミンは正常の生体内ではごく少量存在するにすぎず、大部分は不活性なプラスミノゲンとして存在しており⁸⁾、諸種の条件でプラスミノゲンアクチベーターによりプラスミンに活性化され線溶をひき起す。しかし、プラスミノゲンの性周期に伴う変動を検討した報告は少ない。真木⁹⁾は、健康女性22名を対象とし、月経周期を卵胞期、排卵期、黄体期、月経期の4期に分け、プラスミノゲンの変動を検討し、周期別にみて有意差は認められなかったと述べている。今回のプラスミノゲン値測定は単純免疫拡散法で行ない、プラスミノゲンのみならず、プラスミンをも測定してしまうことになるが、経日的変動をみると、プラスミノゲン値の上昇のあと、FDP値が上昇していることから、プラスミンの増加が当然示唆されよう。又、月経周期に伴ない正常子宮内膜のプラスミノゲンアクチベーターの変動があげられ⁹⁾、とくにその量が月経直前に最高を示すといわれている。即ち、剥離し、崩壊、壊死となった子宮内膜や頸管粘液などによりプラスミノゲンはプラスミンに活性化され¹⁰⁾、月経血の流出を容易にする一方、血液循環により全身に運ばれ、末梢血においてもプラスミンの増加が当然考えられる。更に、末梢血 FDP 濃度については、月経時と非月経時とでの差異の有無については議論が多い。Himansu¹¹⁾は、月経期の末梢血の FDP 濃度が月経後1週、2週、3週の値に比して高い値を認めており、今回の成績と同様の報告をしている。しかし、真木⁴⁾は健康女性22名を対象に、月経周期を4期にわけて末梢血の FDP の測定を行ない、差異は認められないとしている。又、雨宮⁵⁾も健康女性8名を対象に、増殖期と月経期で測定し、同様に差異はみられなかったとしている。これは、対象の個人差、採血日の違い、実験法の違いなどによると思われる。一方、ホールインヒビターは線溶を阻止する血中の阻止物質の総量を意味する。即ち、プラスミノゲンアクチベーターを抑制するインヒビター及びプラスミンの作用を抑制する全阻止物質の総和を示す。今回の成績でホールインヒビターはプラスミノゲン、FDP に遅れて変動が出現し、月経期後半にピークを示しており、このことは子宮において線溶が亢進することに対する生体防禦機構として産生されると推測される。以上のように、月経開始直前の末梢血にプラスミンの増量、月経時の末梢血にプラスミンの増量、月経時の末梢血に FDP の増量がみられ、線溶の亢進状態がみられた。従って、月経中の婦人の開腹手術は、可能な限り避けることが望ましいと考えられ、又、必要にせまられて、月経中の婦人に開腹手術を行なう際、術中、術後の出血状態に留意し十分管理する必要があると思われる。手術の場合に限らず、出血性血液疾患の月経時における増悪傾向、過多月経など月経異常についても十分の管理と対策をたてることが必要であると考えられる。

V. おわりに

月経前後の末梢血の FDP 値、プラスミノゲン値及びホールインヒビター値の測定を行ない、その結果、線溶の亢進が示唆された。

1. プラスミノゲン値は月経前3日に上昇しはじめ、月経2日前にピークを示し、月経開始後には上昇前の値に戻る。
2. FDP の産生は、月経前より増量しはじめ、月経後半期とくに月経第1日にピークに達し、月経後半期に急減が認められ、月経終了直後より中間期の値に戻る。
3. ホールインヒビターは、プラスミノゲン、FDP にやや遅れて変動をあらわす。即ち、月経前より増量しはじめ、月経後半にピークを示し、月経後に増加前の値に戻る。

文 献

- 1) 白岩俊雄：現代産婦人科学大系, 6 B, P164, 中山書店, 1972
- 2) 真木正博他：第14回プラスミン研究会報告集, 64, 1974
- 3) Albrechtsen,O,K: Acta Endoc., 23:207, 1956
- 4) 真木正博：性ステロイドと血液凝固, ホルモンと臨床, 22:907, 1974
- 5) 雨宮章他：月経期における末梢血の凝固線溶系の変動について, 臨床婦人科産科, 33:479, 1979
- 6) 篠田孝司他：月経に伴う線維素溶解現象の変動, 衛生検査, 22:439, 1973
- 7) 寺田秀夫：出血, 凝固異常の臨床13, 医学書院, 1981
- 8) 藤井節郎他：蛋白分解酵素と生体制御, 42, 東大出版会, 1973
- 9) 樋口満彦他：子宮内膜における線溶系の動態一殊に出血時の Plasmin 活性について, 日本産婦人科学会誌, 27:804, 1975
- 10) 鈴木正彦：現代産婦人科学大系, 19:18, 中山書店, 1972
- 11) Himansu,K,Basu: Menstruation and Menorrhagia, British Medical Journal, 10:74, 1970