

Fetal Distress の対策に関する研究

新生児仮死における Fibrin monomer の動態

北海道大学医学部産科婦人科学教室

鈴木重統

はじめに

新生児児期の出血、とくに頭蓋内出血や、RDSにおける肺出血は、周産期死亡の原因として産科医の悩みの一つとなっている。

われわれは、仮死児、未熟児のなかに、むしろ血液が過凝固状態 (Hypercoagulability) にあるものが認められることに着目し、所謂『血管内血液凝固』と『新生児仮死』との関連を追求するため、Fibrin monomer を Soluble fibrin monomer complex (SFMC) の形で定量し、さらに血液凝固・線溶系の両者とともに重大な影響をおよぼす第因子や、フィブリノーゲンの α , β , γ 鎖の変化をしらべ、過凝固から、血管内血液凝固 (DIC) に到る新生児の病態をとらえるように追求したのが今回の目的である。

方 法

1. 55例の新生児を(i)Apgar ≤ 4 , (ii) $5 \leq$ Apgar ≤ 7 , (iii) Apgar > 7 の三群にわけ、臍帯静脈血について、Agarose gel filtrationによって、SFMCを定量した。

2. Agarose gel filtrationによるSFMC (Soluble fibrin monomer complex. SFMC) の定量

3000回転20分で得た血漿2.5mlを、4.0% β -alanine 3.0mlにて溶解し、最終濃度2.5Mになるように調整し、その沈澱を2ml TE S-cl緩衝液 (pH 7.6) にて再溶解したものを検体とした。

この検体をBiogel A-15 mアガロースを用いてagarose gel filtrationを行なった。

このプロフィールは、同様に日立181型光電比

色計 (至適温度280nm) にて測定したものをISCOの記録計にて記録すると、図のようなパターンであられるが、

$$SFMC (\%) = \frac{A}{A+B} \times 100$$

であられる。(図1.)

ここにAは、いわゆるshoulderとよばれる部分であり、Bはfibrinogenをあらわす。

またSFMCの総量は、SFMC (%) \times Fibrinogen/dlであられる。

SFMCの測定後は、AのFractionについてLatex-test (FDPLテスト、帝国臓器) Clumping test (Behring werke, 西独)、硫酸プロタミン試験などで追跡した。

さらにこのFractionについてPAA-gel electrophoresisを行った。

3. Fibrinogen 測定法

Blombackの変法を用いた。0.1mlの血漿を0.5mlの0.01M phosphate buffer (pH 6.5) と混和し、50 μ lのトロンビン溶液を加えた。

2時間後、フィブリン塊をガラス棒にて摘出し、生食にて2~3回よく洗滌のち、4.0%尿素溶液5mlに溶解させ、日立181型光電比色計で、次の計算式で算出した。

$$\begin{aligned} & \text{mg fibrinogen}/100\text{ml} \\ &= \frac{\Delta 280 \sim 325\text{nm} \times 200}{15.87} \times \frac{5}{2} \end{aligned}$$

なお、採血にあたって用いたクエン酸ナトリウムにて、フィブリノーゲンは稀釈されるため、またヘマトクリット値^(HK)に影響をうけるため、最終的には、Selingsohn²⁾による次の補正式を用いた。

$$\text{mg fibrinogen 補正值}/100\text{ml}$$

$$= \text{mg fibrinogen}/100\text{ml} \times \frac{100-\text{HK}}{(100-\text{HK})-10}$$

(HK:ヘマトクリット値)

4. 第Ⅲ因子測定法

Bohn & Haupt³⁾らの免疫学的な方法によった。すなわち、被検血漿に特異的な抗Factor Ⅲ Subunit A-家兎血清の種々の稀釈液一を添加して第Ⅲ因子(Fibrin stabilizing factor FSF)の活性部を不可逆的に阻害したのち、Thrombin-CaCl₂溶液を加えて凝固させ、これに1%Monochrol酢酸を加えて凝塊を洗浄し、90分後にその凝塊の溶解度を測定した。(図2)

成 績

1. SFMC fibrinogen, 第Ⅲ因子(FSF)及びFDPの成績は表1にまとめた通りである。すなわち、仮死児においては、SFMCの総量(mg/100ml)も、またSFMCのfibrinogenに対する比(%)も、有意の増量を示している。

さらに、注目すべきことは、Apgar scoreとSFMC(%)との間に逆相関($r=-0.73$)($y=6.72-0.4X$)をみとめたことである。

(図3)

2. Apgar ≤ 4 の5症例の成績は、一括して表2に示した。5 \leq Apgar ≤ 7 のいわゆる軽度の仮死を示したのは、対照群との間にSFMC, FDPは有意の差をみとめるが、Fibrinogen及び第Ⅲ因子(FSF)は、有意の差をみとめなかった。

之に対し、Apgar ≤ 4 の5症例の統計では、SFMC, FDPにくわえて、Fibrinogenは対照に比して有意の増加をみとめ、第Ⅲ因子は、有意の減少を示していた。

3. PAA-electrophoresisでは、 α -chainの減弱が著明であった。尚一例に γ - γ dimerの出現をみた。(図4)

考 按

DICの有力な診断基準となるFDPの定量はFDPが終末分解産物であるため、線溶亢進の名残りをとどめるにすぎず、適切な時期のDICの治療という観点からみれば、万全とは言い難い。ゆえに、線溶の亢進にさきがけて生じるといわれる凝固亢進の異常をチェックすることが、DICの予知につながる可能性が大きい。

Fibrin monomer(フィブリンモノマー)は、フィブリンノーゲンにトロンビンが作用したときに生じ、流血中では、可溶性フィブリン複合体(soluble fibrin monomer complex SFMC)として存在することが知られている。したがって、このSFMCの増加は、血液の過凝固性(Hypercoagulability)を示すものであり、ごく近い将来に、線溶の亢進がおこることを示唆するものである。⁶⁾

ちなみに、われわれが、SFMCとFDPを同時に測定した結果は、図5のごとく、 $r=0.82$ という高い相関係数で有意の相関を示している。

以上からSFMCの増加は、血流の循環障害とは云えないまでも、slow circulationの尺度となるものである。

Andersonによれば、頭蓋内出血の未熟児の病理解剖所見において、局所の血流の循環障害を指摘しており、周産期死亡のうちで、難攻不落と目された頭蓋内出血の病態の解明の嚆矢ともなっているが、かかる意味あいにおいて、早期に臍帯血中のSFMCを定量することは、臨床的にその新生児の予後判定のパラメーヨーとして益するところが多いものと考えられる。

次にSFMCの異常に高い6%以上の4例について、成績(3)の項でのべたごとく、PAA gel electrophoresisを行なった結果では、Fibrinogenの α -chainの減弱を証明し、一例に γ - γ Dimerの出現をみている。これは、血中の第Ⅲ因子が、activateされたことを示唆し、DICの証明に確固たる拠りどころを与えるものであろう。

Apgar ≤ 4 (以下)の重症仮死の群で、さらに留意すべきは、表2に示すごとく、臍帯血中のFibrinogenは正常群に比し有意の増加を示

し、他方第Ⅻ因子(FSF)は減少していることである。

云うまでもなく、Fibrin, Fibrinogenは、血液凝固線溶再系の基質であり、さらにそのFibrinの重合にさいし、あたかも接合剤の役目を果たするのが第Ⅻ因子(FSF)であるから、FSFが減少しているFibrinからなるfibrin Clotでは、構造が脆弱となり、止血作用も弱くなる可能性もある。すなわち、Fibrinogenが、少量の第Ⅻ因子によって充分安定されないままに消費される可能性も亦充分あるものと考えられなければならない。

事実、Duckeltによって報告された、先天性第Ⅻ因子の欠乏患者の多くは、頭蓋内出血を繰り返し、夭折することを考えると、この問題は、尚今後究明すべき点を多く含んでいるものと云えよう。

さらに、仮死の群ではFDPの上昇をみとめたことは、新生児の仮死に「血管内血液凝固」が関与していることを強く示唆するもので、ヘパリン療法の適応となりうるものと考えられる。かかる観点から、アチドージスの矯正をベースとして、8例にヘパリン100単位/kgを持続点滴した成績を図6に示したが、(投与前の値を100とし、以後%で示す)SFMCは40時間に約1/2に減少したのに対し、FDPは尚80%前後残存した。

この解釈は、必ずしも容易ではないが、トロンビンがヘパリンによく反応するのに対し、FDPは終末物産であって之を処理する新生児のRES(網内系)の未熟性をものがたっていることが一応考えられる。

以上を要約すると、

1. 臍帯血中のSFMCは、Apgar scoreと逆相関を示し、仮死児は過凝固の状態にあることを示唆する。

2. 臍帯静脈中におけるFDPの増加と、第Ⅻ因子の減少は、仮死児に著しい。

3. よって新生児仮死においては、「血管内血液凝固」の状態にあるものと考えられる。

おわりに

新生児のSFMCの定量を中心として、その周辺の問題を新生児仮死の面から二、三の考察をくわえた。

Salingが、臍帯血管の充満度をそのScoreの中にとりいれ、あえてSaling Scoreとして提唱した背景もあわせて考えると、こうした局所の血流動態も含めた血液凝固～線溶学的な究明も、周産期管理の一助となりうるものと思われる。

文 献

- 1) Blomback, B.M. Blomback: Purification of human and bovine fibrinogen *Arkiv. Kemi* 10: 415, 1956.
- 2) Selingsohn, U., S.J. Rapaport, P.R. Kuefler. Extra-adrenal effect of ACTH on fibrinogen synthesis *Am. J. physiol.* 224. 1172. 1972
- 3) Bohn, H. Haupt, H.: Eine quantitative Bestimmung von Faktor XIII mit Anti-Faktor XIII-Serum. *Thrombos. Diathes haemorrh. (stuttg)* 9: 509, 1968
- 4) Anderson, J.M. Brown, J.K. and Cockburn, F.: On the Role of Disseminated Intravascular Coagulation in the pathology of Birth Asphyxia *Developmental Medicine and child Neurology* 16: 581. 1974
- 5) Dukert, F.: Documentation of the plasma factor XIII deficiency in man *Ann NY Acad. Sci.* 202, 1972
- 6) Kuhn, W. Graeff, H. Hafter R. and von Hugo R.: Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe. *George Thieme Verlag (stuttgart)* 1976

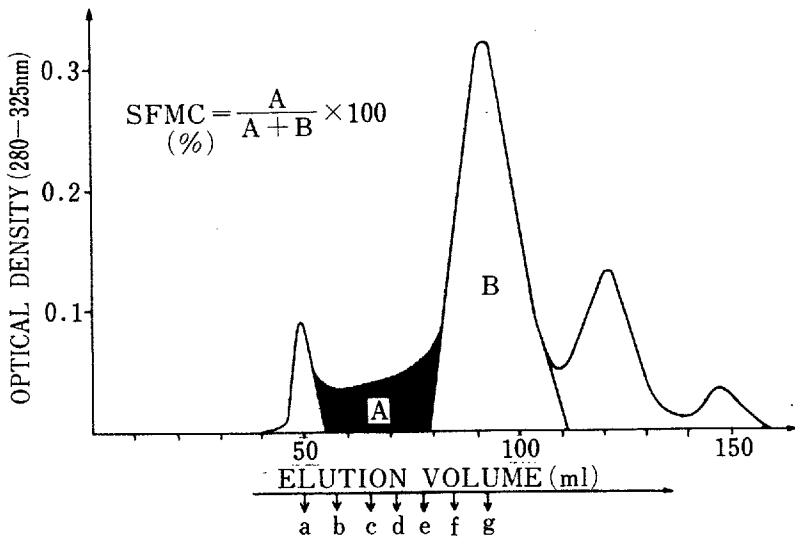


図1 Agarose gelfiltration による SFMC の測定

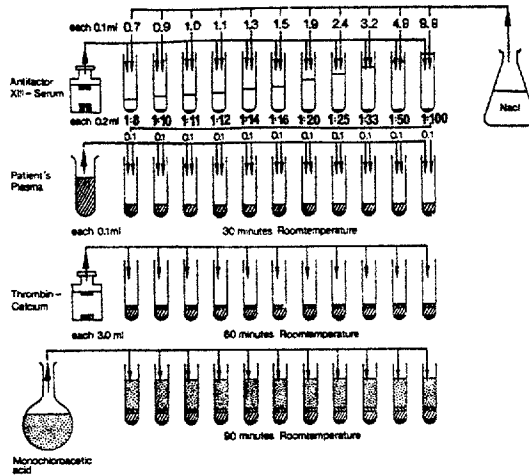


図2 第 XIII 因子測定法

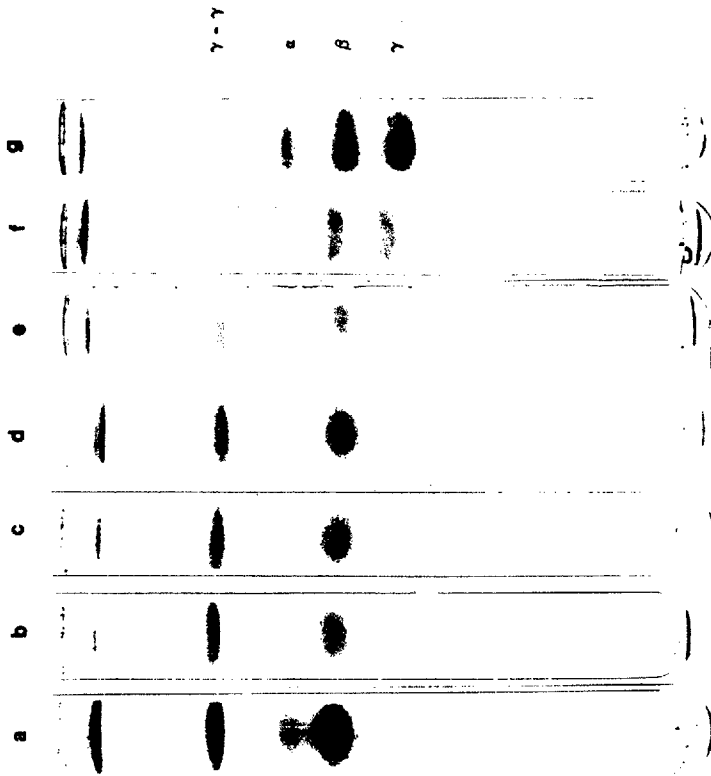


図4 PAA-gel electrophoresis による
γ-γ Dimer の証明 (DICの例)

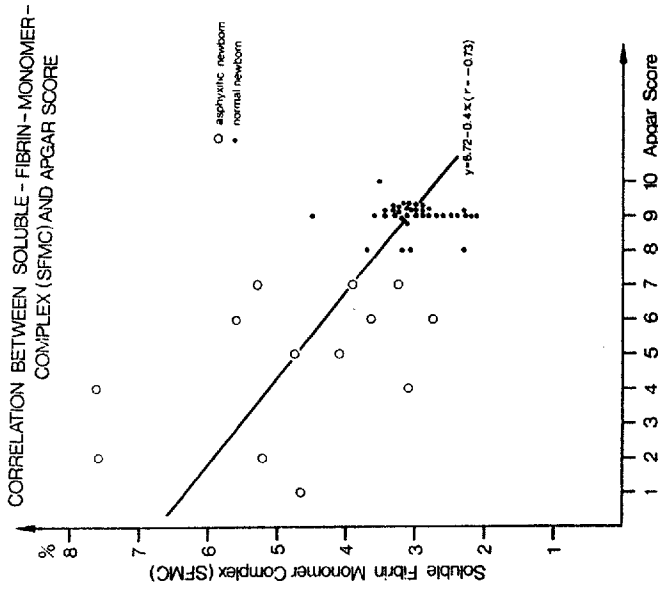


図3 Apgar score と SFMC (%)
(臍帯血) との関係

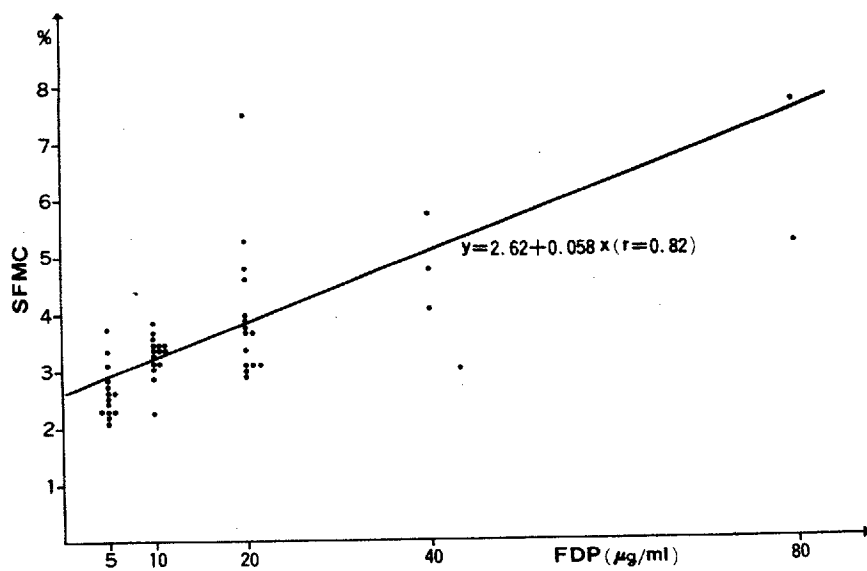


図5 FDPとSFMCとの相関関係

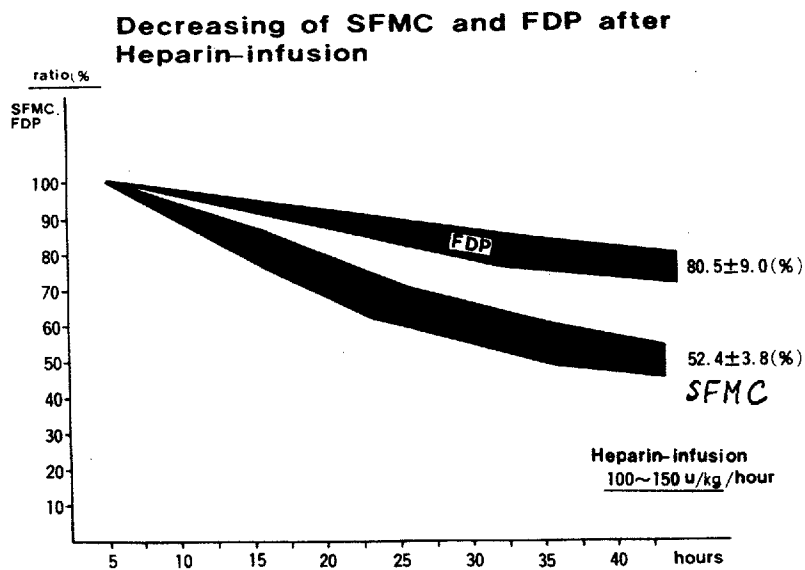


図6 ヘパリン療法によるSFMCとFOPの時間的推移

| items | A (Apgar \leq 7) | | | B (37 cases) | (1) a to B (2) a' to B (3) A to B (4) a to a' |
|-----------------------|--|---|--|------------------|---|
| | (1) a (Apgar \leq 4) (5 cases) | (2) a' (5 \leq Apgar \leq 7) (12 cases) | (1)+(2) A (Apgar \leq 7) (a+a') (17 cases) | | |
| SFMC (%) | 5.68 \pm 1.94 | 3.87 \pm 0.88 | 4.36 \pm 1.45 | 3.17 \pm 0.55 | (1) P < 0.001* (3) P < 0.001 (2) P < 0.02 (4) P < 0.05 |
| SFMC (mg/100ml) | 18.15 \pm 5.01 | 9.88 \pm 3.35 | 12.18 \pm 5.32 | 7.69 \pm 2.31 | (1) P < 0.001 (3) P < 0.001 (2) P < 0.05 (4) P < 0.05 |
| Fibrinogen (mg/100ml) | 335.4 \pm 63.9 | 251.90 \pm 47.4 | 276.5 \pm 56.7 | 245.8 \pm 48.2 | (1) P < 0.01 (3) P > 0.05 (2) P > 0.05 (4) P < 0.02 |
| Factor XIII | 36.0 \pm 8.9 | 53.1 \pm 22.1 | 48.3 \pm 20.7 | 54.8 \pm 23.7 | (1) P < 0.001 (3) P > 0.05 (2) P > 0.05 (4) P < 0.05 |
| FDP | 48.0 \pm 30.3 | 18.41 \pm 10.9 | 26.7 \pm 12.9 | 10.8 \pm 5.9 | (1) P < 0.001 (3) P < 0.001 (2) P < 0.05 (4) P < 0.05 |

表1 仮死児，正常児のSFMC, Fibrinogen 第XIII因子，
FDPの消長（臍帯血）

| Cases | Apgar | Actual pH | Fibrinogen (mg/100ml) | SFMC (%) | SFMC (mg/100ml) | Factor XIII | FDP |
|-------|-------|-----------|--------------------------|-----------------|--------------------|----------------|-----------------|
| Z. G. | 4 | 7.02 | 345.73 | 7.63 | 26.38 | 40 | 80 |
| T. A. | 4 | 7.12 | 421.74 | 3.24 | 13.12 | 50 | 20 |
| K. T. | 1 | 6.94 | 333.48 | 4.66 | 15.54 | 30 | 40 |
| F. G. | 2 | 6.95 | 335.07 | 5.23 | 17.52 | 30 | 80 |
| G. S. | 2 | 6.98 | 240.76 | 7.56 | 18.20 | 30 | 20 |
| | | | 335.4 \pm 63.9 | 5.68 \pm 1.94 | 18.15 \pm 5.01 | 36.0 \pm 8.9 | 48.0 \pm 30.3 |

表2 重症仮死児 (Apgar \leq 4) におけるSFMC, Fibrinogen
第XIII因子, FDPの症例別検討

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

はじめに

新生児児期の出血,とくに頭蓋内出血や,RDS における肺出血は,周産期死亡の原因として産科医の悩みの一つとなっている。

われわれは,仮死児,未熟児のなかに,むしろ血液が過凝固状態(Hypercoagulability)にあるものが認められることに着目し,所謂『血管内血液凝固』と『新生児仮死』との関連を追求するため,Fibrin monomer を Soulub1e fibrin monomer complex(SFMC)の形で定量し,さらに血液凝固・線溶系の両者とともに重大な影響をおよぼす第因子や,フィブリノーゲンの , , 鎖の変化をしらべ,過凝固から,血管内血液凝固(DIC)に到る新生児の病態をとらえるように追求したのが今回の目的である。