

3, Fetal distress の対策に関する研究

④ 新生児仮死におけるキニノーゲンの動態

北海道大学医学部産科婦人科学教室

鈴木重統

研究目的

新生児の血液凝固・線溶系の動態は、胎生期の名残りである胎盤由来の組織トロンボプラスチンに加うるに、新生児肝の未熟性などが錯綜して、特異な様相を呈し、しかもその変化は急激にあらわれる。

かような周産期の変化のなかで、凝固の源である接触因子 (Hageman factor 及び第Ⅻ因子) をはじめとするキニン系の動態に関する報告はきわめて少なく、なかんづく胎児切迫仮死、新生児仮死との関連は解明されていない。

こうした観点から、一方では、接触因子～カリクレイン～キニン系をDICにまつわる胎児切迫仮死という面から、また他方では、正常新生児期における母体外生活への適応という面から検索するのが、今回のこの研究の目的である。

研究方法

56例の新生児を、(i) Apgar ≤ 4 , (ii) $5 \leq$ Apgar ≤ 7 , (iii) Apgar ≥ 8 の三群にわけ、臍帯静脈血、新生児血につき、次の方法で検索した。

- ① 接触因子 (第Ⅻ, 第Ⅹ因子) 及び, Fibrinogen, FDPの定量をおこなった。
- ② キニノーゲンをDINIZ法 (ラット子宮筋によるBioassay) にて定量した。すなわち酢酸処理の血漿を沸騰させ、中和後トリプシンにて遊離したブラヂキニンをもって、キニノーゲン量とした。検体は次のような方法で作成した。

200 μ l	: 血漿
↓	
30分間	沸騰
↓	

+200 μ l	2N NaCl
+1.5 ml	0.3M Tris-HCl
+0.5 ml	Trypsin (0.57mg/ml Trypsin)
↓	
25分間	37°Cの恒温槽におく。
↓	
+400 μ l	トラジロール 10,000単位
↓	
10分間	37°Cに固定してのち、測定。

検体の作成方法

- ③ DINIZの方法をFritzらが改良した方法を用いて、キニノーゲンを測定した。

(図1参照)

すなわち、100~130grのウイスター系の処女ラットに使用前24時間まえに、オバホルモンデポー0.5mgを投与し、そののち、子宮平滑筋を用いた。

図1は、その実験装置を示すが、その概略を説明すると、Bradykininによる子宮平滑筋の収縮の度合いを、圧トラスジューサーにて測定し、これを、中村理科工業製の、N-14型記録計にて記録した。

- ④ 定量に資する検量線の作成は、異なった濃度のBradykininを投与 (実験装置図1参照) して、子宮の平滑筋の収縮をはかり、図2のごとく、Bradykinin 20 μ l, 40 μ l とその濃度を横軸に、また子宮の収縮の度合いを縦軸にとって、作成した。

研究結果

- ① 正常臍帯血のHageman factorは、成人の $75.4 \pm 5.3\%$ に比し、有意に減少していた ($48.6 \pm 8.4\%$) ($p < 0.01$) が、Apgar ≤ 4

の群では、 $3.14 \pm 6.2\%$ とさらに、減少していた。

② キニノーゲン量は、正常新生児でさえも、臍帯静脈血において、 $2.4 \pm 1.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ と著明に低い、Apgar ≤ 4 の群では、 $0.7 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($P < 0.01$) (図3) と活性度は、さらに低下しており、正常レベルへの回復に、30~40時間を要した。

考 察

新生児仮死の本態は、未だ不明の部分が多くなく、母体外生活への適応という観点からみるときに、大きなネックとなっていることは否めない。

臍帯静脈血中のキニノーゲン量は、正常新生児でさえも、正常成人の約 $1/2 \sim 1/3$ であり、仮死の症例では、キニノーゲンのレベルは正常新生児に対して、さらに低下を示すことは、図3からもあきらかである。

今回、症例別ないし出生形式別に検討は、仮死の症例が統計処理がおこなえるほど多くはなかったので行っていないが、Apgar ≤ 4 の症例8例中4例までが、骨盤位分娩であったことは、注目し、これらのキニノーゲン量は、きわめて低値を示した。

新生児を観察する場合、よく経験することであるが、重症仮死にひきついておこるDICの場合、フィブリノーゲン量もあまり減少せず、しかも血液が過凝固性であるようなケースがみられるということの背景には、あるていど、キニン系が関与しているのではなからうかということが類推される。

仮死におけるキニノーゲンの減少は、分娩のまえ、ないし分娩の直後に生じたキニノーゲンからキニンへの移行を示すものであり、このときにみられたHageman factorの減少は、一方では、DICによる消費という見方も出来るが、他方では、Hageman factorの減少によってキニンの遊離が抑えられている——すなわち、ショックの状態に対して、合目的に働いているとの解釈も、亦なりたつものと考えられよう。

今後の問題としては、仮死の新生児に対する治療にカリクレインを如何に利用するかと重要と思

われ、その治療基準を確立すべく、検討中である。

要 約

- ① 臍帯静脈血のキニノーゲン量は、成人値の約 $1/2 \sim 1/3$ 前後であり、その減少は、重症の仮死児においてとくに著しい。
- ② 同様に、Hageman factorも仮死のさいには減少している。これは、昭和52年度にすでに報告したSFMCの増加、EDPの増加などから考えて消費性の凝固障害のためとも考えられるが、またキニンの遊離を抑えているものという解釈もなりたち、生体に対して合目的に働いているものと思われる。
- ③ 以上より重症仮死の病態には、DICが関与する可能性がたつよく、そのさいキニン系も一つのMediatorとして働く。

文 献

- 1) 鈴木重統：
胎児・新生児とDIC
「現代産婦人科学大系」 年刊補遺
1979年版
- 2) 鈴木友二、鹿取 信 共著：
「キニンとその周辺」
中外医学叢書 中外医学社
- 3) 鈴木重統：
「新生児期におけるSFMC
の動態とその臨床的意義」
医学のあゆみ、第106巻第8号532~533
1978
- 4) 武田佳彦
産婦人科領域におけるKinin-Kallikrein
系の意義
日本臨床、第36巻第8号2943-2948
1978

実験方法の概略

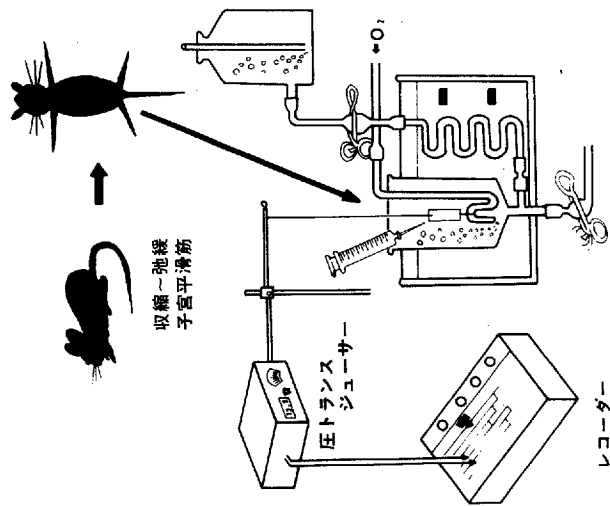
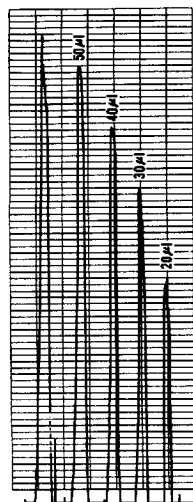


図 1

Contraction of Rat-uterus by Bradykinin



Measurement of bradykinin standard solution

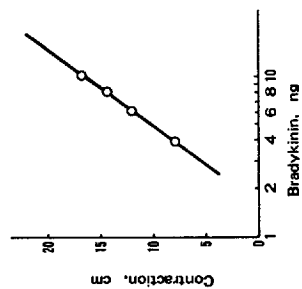


図 2

臍帯静脈血中のKininogen

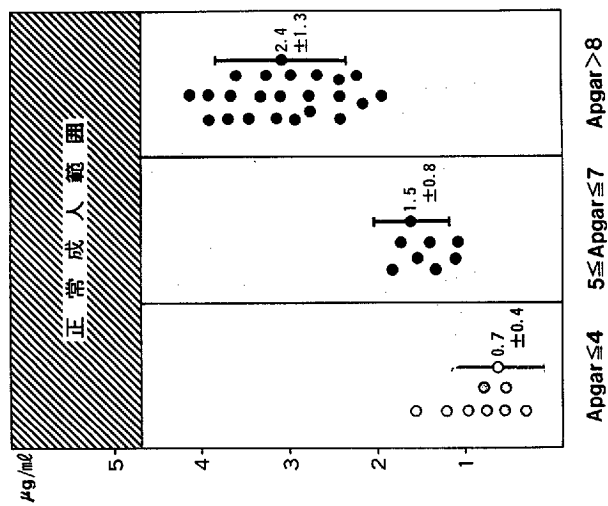
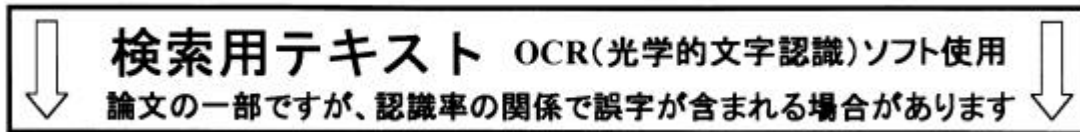


図 3



研究目的

新生児の血液凝固・線溶系の動態は、胎生期の名残りである胎盤由来の組織トロンボプラスチンに加うるに、新生児肝の未熟性などが錯綜して、特異な様相を呈し、しかもその変化は急激にあらわれる。

かような周産期の変化のなかで、凝固の源である接触因子(Hageman factor 及び第 XI 因子)をはじめとするキニン系の動態に関する報告はきわめて少なく、なかんづく胎児切迫仮死、新生児仮死との関連は解明されていない。