

# 臍帯静脈血の凝固亢進に関する研究

北海道大学医学部産科婦人科

鈴木 重 統

## はじめに

新生児の血液凝固系・線溶系およびキニン系と、新生児仮死との関係について、われわれはかなり長期間に亘って検索してきた。

今回は、いわゆる凝固の亢進の問題を、トロンビンの作用を端的にしかも直接に反映するといわれる Fibrinopeptide A (以下 FPA) の動態を第一に検索し、第二には、胎児フィブリノーゲンの存在の可能性を追求することを主目的とした。

胎児性フィブリノーゲンについては、後天性の異常フィブリノーゲンとして、近年注目をあびているものであるが、今回は、そのパイロット study として、正常新生児の臍帯血の性状を肝癌患者と対比して検討したのでここに報告する。

## § 1 新生児仮死と Fibrinopeptide A の動態 (対象と研究方法)

Apgar Score によって、41 例の新生児を (i) Apgar  $\leq 4$ , (ii)  $5 \leq$  Apgar  $\leq 7$ , (iii) Apgar  $\geq 8$  の三群にわけ、Fibrinopeptide A を Radioimmunoassay にて測定した。

すなわち、3.8% クエン酸ナトリウム 1 ml + トラジロール 200 単位 + 臍帯静脈血 9 ml を 3000 rpm 20 分間にてえられた血漿を 24hr 透析し、之を IMCO 社の kit を用いて測定した。

被検液と抗 FPA 血清との反応時間は、約 12 時間とし、 $^{125}$ I-desamino tyrosil FPA の添加後の反応時間は、1 時間とした。

### (成 績)

FPA の測定結果は、新生児重症仮死を示した Apgar  $\leq 4$  の群で  $14.0 \pm 3.6$  ng/ml と、著明に上昇していた。

さらに、臍帯静脈血においては、正常新生児においてさえも、 $6.8 \pm 4.1$  ng/ml を呈し、正常成人値の 2 ng/ml 以下をはるかに越える値を示した。

## § 2 臍帯静脈血における異常フィブリノーゲン (胎児性フィブリノーゲン) の検討

近年、後天性の異常フィブリノーゲンとして、肝硬変、原発性肝癌における異常フィブリノーゲンが注目されている。

この hepatoma-associated dysfibrinogen が Thrombin 時間、又はシアル酸含量などの点において、はたして、胎児フィブリノーゲンに類似しているか否か、について臍帯静脈血と比較してみた。

### (方 法)

3.8% クエン酸採血による原発性肝癌患者および分娩時臍帯静脈血の血漿を Blombäck 法により、精製フィブリノーゲンを作成して、以下の検討をおこなった。

- (1) Thrombin 時間、Reptilase 時間の測定
- (2) Fibrin monomer polymerization の測定。
- (3) 電気泳動法 (7% SDS-PAGE および免疫電気泳動法)
- (4) シアル酸残基の測定 (Warren 法)

### (成 績)

(1) 血漿 Thrombin 時間では、正常人平均の 24.0 秒に対し、肝癌群で  $37.1 \pm 5.2$  sec、臍帯静脈血群で  $30.3 \pm 4.8$  sec と両群ともに延長を示していた。

(2) Reptilase 時間も同様な傾向を示し、正常人平均の 20.0 秒に対し、肝癌群では  $29.0 \pm 3.0$  秒、また臍帯静脈血群で  $23.7 \pm 5.3$  秒と之も延長していた。(表 2)

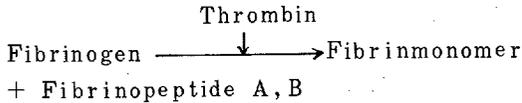
(3) Fibrin monomer polymerization でも、図 2 に示すごとく、肝癌群では  $0.16 \pm 0.15$  臍帯静脈血群では、 $0.11 \pm 0.08$  と著明な低下と遅延を示していた。

(4) 電気泳動法では、両群ともにあきらかな移動度の差異はみとめえなかった。

(5) シアル酸基の測定では、肝癌群および臍帯血群ともに延長の傾向を示した。

(考 按)

FibrinogenにThrombinを加えると、



と分解されるために、Fibrinopeptide Aは、Thrombinの作用を直接的に反映するものといわれ、近年、凝固亢進の一つのIndexとして、きわめて有用とみなされるに至った。

重症仮死児においてFPAが有意の差をもって増加していたことは、仮死が重篤であれば、血液の凝固は亢進していることを如実に示しているものといえよう。

重症仮死と凝固亢進との関連については、われわれもいくつかの検索をかさねてきた。

たとえば、SFMC (Soluble fibrin monomer complex)の上昇は、今回のFibrinopeptide Aの増加とともに重要な知見であり、Apgar指数が低ければ低いほど、SFMCが増加したという事実 (SFMCとApgar指数の逆相関)は仮死のさいにおける凝固亢進——もっとつきつめて言えば、新生児重症仮死と血管内血液凝固とは密接な関係にあることをものがたっている。

たとえば、重症仮死の場合は、臍帯静脈の血流が緩徐になっていわゆるSlow circulationになるわけであるが、この現象がさらに悪化すると、血管内に十分に血液がゆきわたらなくなって俗にいう“ひからびた状態”になる。

salingは之を“血管の充満度”としてApgar Scoreのかわりに新生児仮死のIndexとして提唱しているが、その根拠は、凝固の亢進という事実にもとづくものがかなりの部分を占めているように思われる。

いっぽう、今回あたらしい試みとして、胎児性のフィブリノーゲンの検討を行って次のような成績をえた。

すなわち、器質的には、Thrombin時間の延長、シアル酸基含量の増加という点で、また機能的には、Fibrinmonomer polymerizationの低下という点で、臍帯静脈血は、肝癌患者と酷似している。

肝癌患者の凝固亢進という事実はすでに知られ、これらの諸点を勘案すると、いわゆる“癌胎児関連抗原”の可能性がないとは云えず、之と新生児仮死が如何に関連するかは、今後の重大な課題であらうと考える。

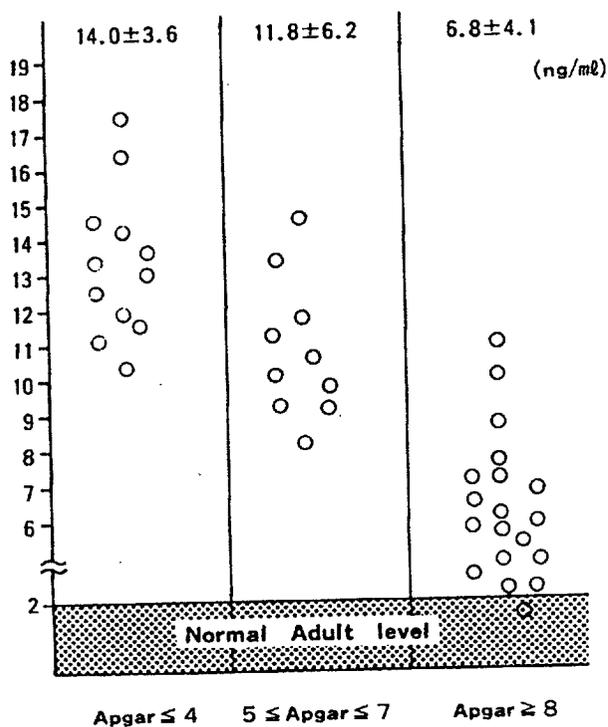
一戸教授の御校閲を深謝し、協力いただいた北大内科樋口正文・村越敏雄両学士に厚く御礼を申しあげる。

## Studies on purified fibrinogen of cord blood and hepatoma

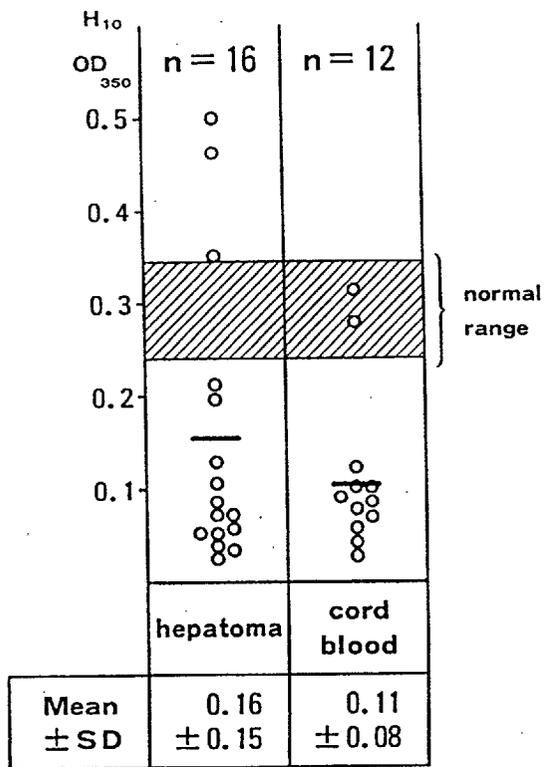
	Cord blood	Hepatoma L.C. (+)	Hepatoma L.C. (-)	Normal
No of Cases	8	4	3	pooled
Thrombin time (sec)	29.8 ± 5.5	36.8 ± 8.6	26.1 ± 3.9	24.0
Reptilase time (sec)	23.7 ± 5.3	29.0 ± 3.0	21.1 ± 1.5	20.0
Sialic acid (n mol/mg)	17.3 ± 3.8	23.2 ± 5.4	17.3 ± 4.9	15.8
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	

第 1 表

## 新生児仮死と Fibrinopeptide A との関係

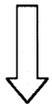


第 1 図



**Fibrin monomer polymerization of plasma with Thrombin**

第 2 图



## 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

新生児の血液凝固系・線溶系およびキニン系と、新生児仮死との関係について、われわれはかなり長期間に亘って検索してきた。

今回は、いわゆる凝固の亢進の問題を、トロンビンの作用を端的にしかも直接に反映するといわれる FibrinopeptideA(以下 FPA)の動態を第一に検索し、第二には、胎児フィブリノーゲンの存在の可能性を追求することを主目的とした。

胎児性フィブリノーゲンについては、後天性の異常フィブリノーゲンとして、近年注目をあびているものであるが、今回は、そのパイロット sturdy として、正常新生児の済帯血の性状を肝癌患者と対比して検討したのでここに報告する。