

Fetal distress の対策に関する研究

新生児仮死の病態と血管内血液凝固 (DIC) との関連について

北海道大学医学部 産科婦人科

鈴木重統

はじめに

血液の凝固系と線溶系とは、新生児においても成人の場合と同じように、あたかも車の両輪のごとく、生体の中で homeostasis を司っていることにはかわりはない。

周知のごとく、新生児仮死の原因は、決して単一ではなく、その源を辿れば、胎児切迫仮死 (fetal distress) の究明へと連なるわけであるが、現実の問題として、出生した直後の新生児仮死に対して如何に対処するかが周産期死亡を減少させるのに重要な鍵をにぎっているといっても過言ではあるまい。

わわれわれは、かねてから、新生児の血液凝固線溶系の検索をすすめていたが、最近、仮死児のなかにむしろ血液が過凝固状態 (Hypercoagulability) にあるものがみとめられることに着目し、いわゆる血管内血液凝固 (Disseminated Intravascular Coagulation) (DIC) 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・線溶系の両者に、ともに重大な影響をおよぼす第 XIII 因子や、フィブリノーゲンの量および FDP, Fibrinopeptide A の変化をしらべて病態の推移をとらえるところみを行っているので報告し、あわせてキニン系の動態についての成績をも述べたい。

研究方法

56例の新生児を Apgar Score によって (i) Apgar ≤ 4 , (ii) $5 \leq$ Apgar ≤ 7 , (iii) Apgar ≥ 8 の三群にわけ、臍帯静脈血について、つぎの方法で検索した。

(1) フィブリノーゲン量の定量

Blomböck の方法¹⁾ によった。

(2) SFMC の定量

Agarose gel filtration を用いた。方法については、他誌²⁾ に詳述した。

(3) 第 XIII 因子の定量

Bohn & Haupt 法³⁾ を用いた。

(4) Fibrinopeptide A の定量

IMCO 社製の kit を用いた。(Radioimmunoassay) 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 r.p.m 20 分間にてえられた血漿を 24 時間透析して、透析液を被検液とした。

被検液と抗 FPA 血清との反応時間は、12 時間とし、¹²⁵I-desaminotyrosil FPA 添加後の反応時間は、1 時間とした。

(5) 各凝固因子の消長は、主として国際試薬 (Dade 社) の欠乏血漿を用いた。

(6) 血漿 Kininogen の測定は DINIZ 法⁴⁾ によった。

結 果

(1) SFMC, Fibrinogen, Factor XIII, FDP の結果は、まとめて図 1 に示したごとくである。

SFMC は Apgar ≤ 4 の群で、 5.68 ± 1.94 (%) と、正常群 (Apgar ≥ 8) の 3.17 ± 0.55 (%) に比して著明に増加し、Apgar Score と逆相関をみとめた。また、Apgar ≤ 4 の群で FDP および Fibrinogen は、やや増加し、Factor XIII は 5% の危険率で減少をみとめた。

(2) Fibrinopeptide A は、SFMC と同様の傾向を示し、Apgar ≤ 4 の群で 14.0 ± 3.6 と著明に増加した。また、臍帯静脈血は、成人値の Fibrinopeptide A の正常上限界 2 ng/ml よりもはるかに高値を示し、正常新生児においても

6.8 ± 4.1 ng/mlを示した(図2)。

(3) 正常新生児は、その臍帯血において、Hageman factor は、成人の7.5.4 ± 5.3 %に比し、有意に減少(4.86 ± 8.4%) (p < 0.01)しているが、Apgar ≤ 4の群では31.4 ± 6.2 (%)と、さらに減少していた(図3)。

(4) 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 ± 1.3 μg/ml と著明に低い、Apgar ≤ 4の群では0.7 ± 0.4 μg/ml と、その活性度はさらに低下していた。

考 察

臍帯静脈血の血液凝固・線溶系の動態は、胎児胎盤系由来の組織トロンボプラスチンに加うるに、胎児肝の未熟性などが錯綜して特異の様相を呈する。

しかしかかる変化のなかで、凝固の源であるHageman factor をはじめとするキニン系の動態、あるいは、Hypercoagulability (過凝固)からDICに至るまでの推移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との関連は未だ解明されていない。

いわゆる過凝固という定義は、研究者によって未だ統一された見解は出されてはいないが、多くの研究者のなかで、SFMCと、Fibrinopeptide Aは、その指標(Index)として有用であることはみとめられている。

すなわち、FibrinogenにThrombin が作用すると、

Fibrinogen $\xrightarrow{\text{Thrombin}}$ Fibrin Monomer + Fibrinopeptide A, Bの如く分解される。

そしてこのFibrin Monomerは、FibrinogenまたはFibrin体分解物とComplexをつくりやすく、流血中ではFibrinとは異なり、可溶性複合体(Soluble Fibrin Monomer Complex SFMC)として、流動性を保ちつつ存在するとされている。

このSFMCの定量の結果は、Fibrinopeptide Aと同様にApgar ≤ 4以下の重症の仮死群において5.68 ± 1.94 (%)と著増し、正常新生児Apgar ≥ 8の群のSFMC 3.17 ± 0.55%の約1.5倍にあたる(図1, 図2)。

すなわち、仮死が重篤であれば、それだけFibrin MonomerやFibrinopeptide Aが増加していることを定量的に証明したことになるのであるが、実際これは臨床的な症状ともよく一致している。

たとえば、重症仮死の場合は、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、血管に充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”になるのであるが、血管の充満度ということに着目したSaling⁵⁾が、Apgar ScoreのかわりにSaling Scoreを提唱した背景も、このようなところに根拠をもとめることができるかもしれない。

さらに、重症仮死における特徴的なことは、FDP(Fibrin Degenerative product)が高濃度にとめられ、しかもさきに報告したアチドーシスのさいにおけるFDPの増加をうらづけるような成績をみたことは、大きな収穫といえる。この事実は、直木⁶⁾らも家兎に乳酸を持続的に注入してアチドーシスをおこし、剖検によって、血栓を各種の臓器に証明していることから、重要な病態生理学的な特徴としてとどめておかなければならない。

ただし、新生児においては、FDPを処理すべきRES(網内系)が未熟であるために、アチドーシスを補正したり、あるいはヘパリン療法を施行したりしても、FDPは40時間経過しても尚十分減少しえないことは、さきに報告したとおり⁷⁾⁸⁾であって、今後このこされた問題点といえよう。

第XIII因子の減少については、次のように考えられる。

FibrinogenおよびFibrinは、血液凝固・線溶の両者の重要な基質であって、さらにそのFibrinの重合にさいし、あたかも接合剤ないしはホックどめの役目を果たするのが第XIII因子であるから、第XIII因子が減少しているフィブリン塊(cloot)は、その構造が脆弱となって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XIII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ことを銘記しなければならない。事実、Dukert⁹⁾というスイスの小児

科医の成績によると、先天性の第XIII因子の欠乏患者に頭蓋内出血が好発し、夭折したとの報告を読むにつけても、ひときわその感じはつよい。

凝固の源として、接触因子およびキニン系の推移は、最近つとに注目をあびているが、Hageman factorの重症仮死児における減少は、消費による減少と解釈できよう。またキノノーゲンの減少は、分娩前、または分娩直後に生じたキノノーゲンからキニンへの移行を示すものであり、同時にみられたHageman factorの減少を勘案すると、一方では、Hageman factorの減少は消費によるものという見方がかなりつよいが、他方ではHageman factorの減少によってキニンの遊離が抑制されている一すなわちショックの状態に対して、キノノーゲンの減少ということは、合目的な働きをしているという解釈もまたなりたつものといえよう。

いずれにしても、仮死児の臍帯静脈血においては、多くの凝固因子の減少がみとめられるかたわら、またFibrin Monomer及びFDPが証明されることから、DICが之に関与していることは、まづ間違いないものと考えられる。

これらの症例に如何なる治療を施すかについては、Acidosisの補正がまずそのベースとして重要であることは論をまたないが、さらにカリクレインについては、如何なる時期に、どのていどを用いるかという方針を可及的早急に確立し、治療の一翼として益するような指針とすべきであろうと考える。

文 献

- 1) Blombäck.BM Blombäck:Purification of human and bovine fibrinogen.Arkiv.Kem 10:415.1956.
- 2) 鈴木重統: Soluble Fibrin Monomer Complex(SFMC)の定量によるHypercoagulabilityの診断とヘパリンの予防的投与について 産婦人科血液Vol 2. No1 51.1978.
- 3) Bohn.H.Haupt: eine quantitative Bestimmungen von Faktor XIII mit antifaktor XIII serum.Thrombosis Diathes haemorrh (Stuttg) 9: 509. 1968.
- 4) 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
- 5) Saling.E: Zustandsdiagnose beim Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt.Gynakologia 160:133.1965.
- 6) 真木正博: 実験的アチドーシスと血管内血液凝固, 血液と脈管 3: 849.1972.
- 7) 鈴木重統: Fetal Distressの対策に関する研究. 昭和52年度, 周産期母児管理に関する研究—研究報告書— 厚生省心身障害研究周産期管理班
- 8) 鈴木重統: 胎児・新生児仮死の成因と対策 周産期医学. 第10巻第2号 1980 (印刷中)
- 9) Dukert F: Documentation of the Plasma factor XIII deficiency in man Ann.N.Y.Acad.Sci 2020:190.1972.

☒ 1 Examination of SFMC, Fibrinogen, Factor XIII and FDP in the cases of asphyxiated newborns.

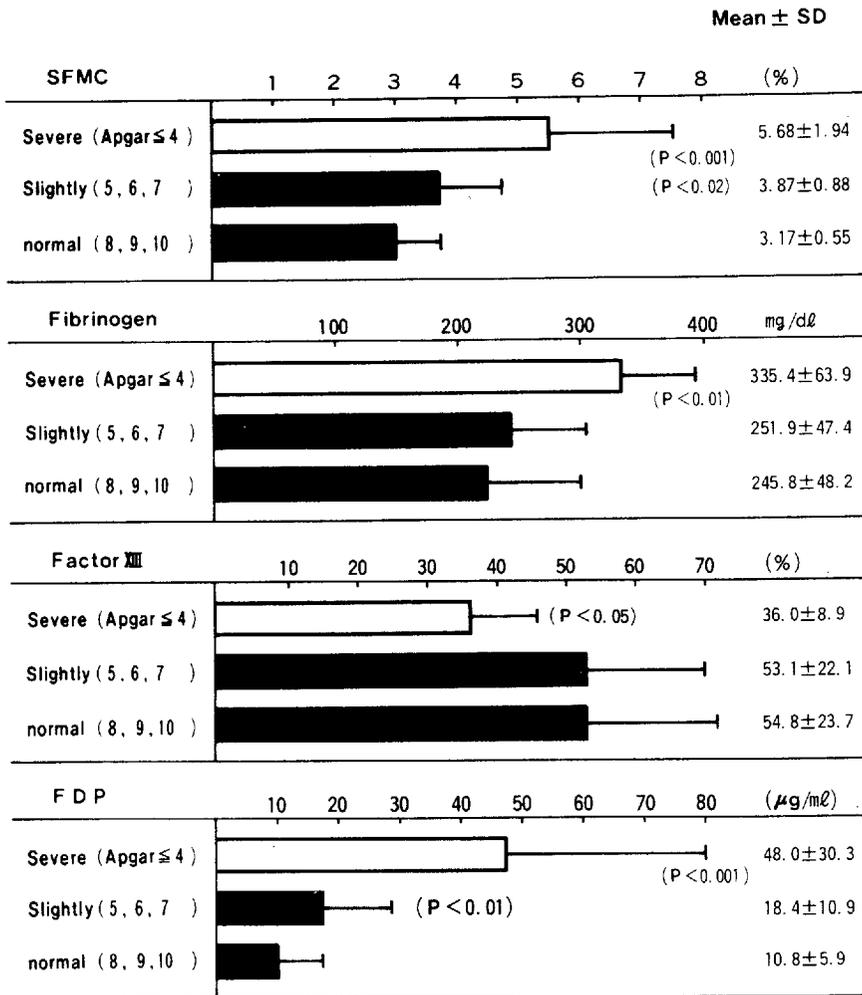


図2 新生児仮死と Fibrinopeptide A
との関係

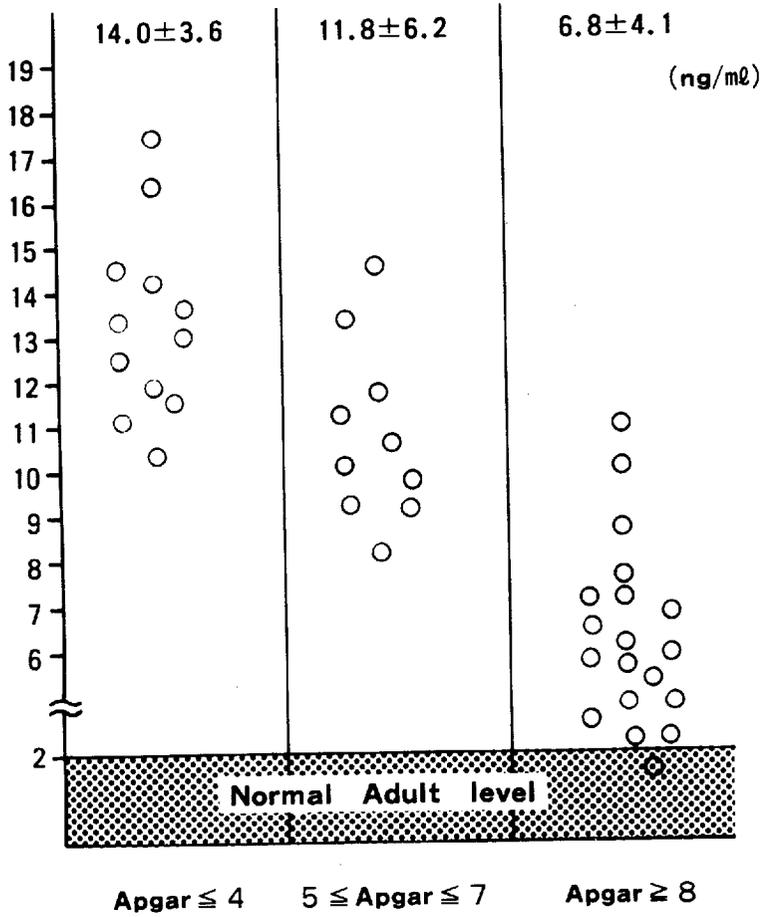
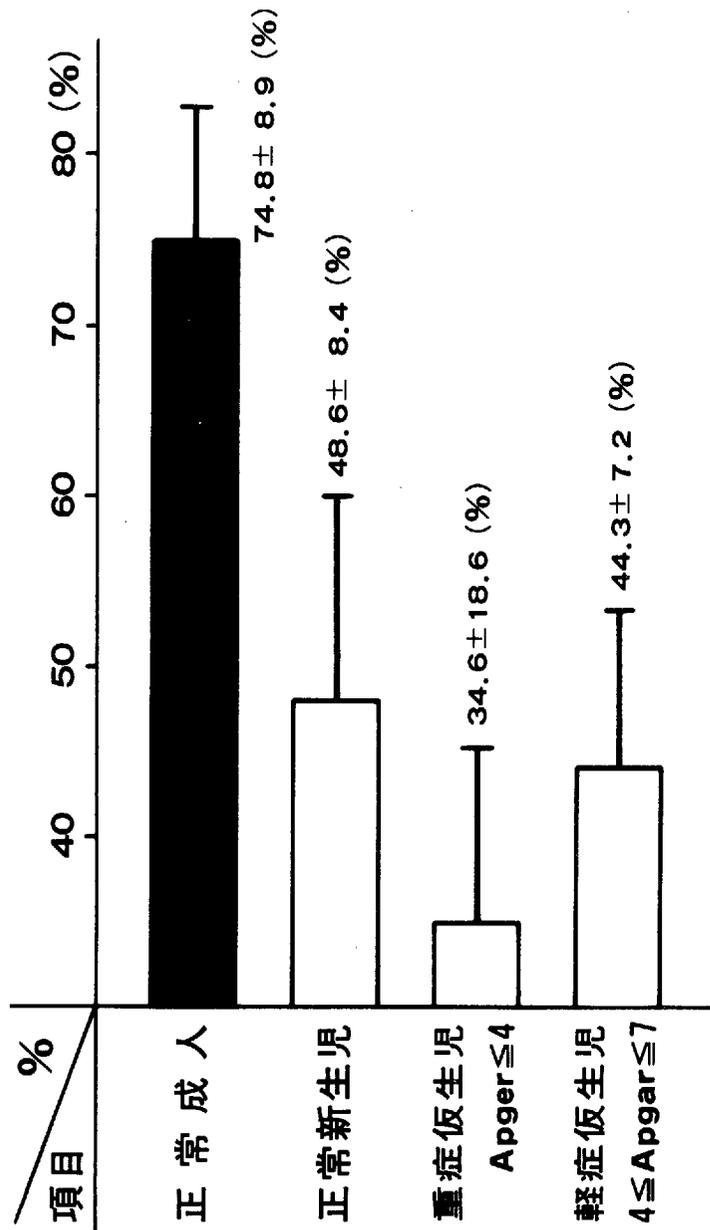
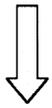


図3 仮死児における Hageman factor の変動





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

血液の凝固系と線溶系とは、新生児においても成人の場合と同じように、あたかも車の両輪のごとく、生体の中で homeostasis を司っていることには変わりはない。

周知のごとく、新生児仮死の原因は、決して単一ではなく、その源を辿れば、胎児切迫仮死 (fetal distress) の究明へと連なるわけであるが、現実の問題として、出生した直後の新生児仮死に対して如何に対処するかが周産期死亡を減少させるのに重要な鍵をにぎっているといっても過言ではあるまい。

わわれわれは、かねてから、新生児の血液凝固線溶系の検索をすすめていたが、最近、仮死児のなかにむしろ血液が過凝固状態 (Hypercoagulability) にあるものがみとめられることに着目し、いわゆる血管内血液凝固 (Disseminated Intravascular Coagulation) (DIC) と新生児仮死との関連を追求するため、Fibrinmonomer を Soluble fibrin monomer Complex (SFMC) の形で定量し、さらに血液凝固・線溶系の両者に、ともに重大な影響をおよぼす第 X 因子や、フィブリノーゲンの量および FDP, Fibrinopeptide A の変化をしらべて病態の推移をとらえるところみを行っているので報告し、あわせてキニン系の動態についての成績をも述べたい。