

新生児と頭蓋内出血

～血液凝固線溶の立場から～

北海道大学医学部産科婦人科

鈴木重統・金川有一

はじめに

新生児期における頭蓋内出血は、Shafferによれば、ベツサイドのパズルであるとされ、CT-scanなどが発達するまえは、診断の最も困難な新生児期の疾患であったことには異論はないものと思われる。

頭蓋内出血は、実際のところ死亡例によって剖検のさいにはじめて診断される場合もあり、そのような症例は、難攻不落の感じさえある。

本稿においては、第一に低出生体重児における頭蓋内出血、第二の問題として新生児の仮死と頭蓋内出血について焦点をしぼり、とくに血液凝固学および線溶～キニン系の面からの問題点を述べてみたい。

I. 低出生体重児における頭蓋内出血

対象は、昭和46年4月から、昭和54年3月まで北海道大学医学部附属病院産婦人科において出生し、かつ出生当日にトロンボテスト(Thrombo Test 以下TT)を施行した202例を選び、在胎週数別に之を検討した。

TTの新生児期における正常値はきわめて低値であり、第1表に示すとおりである。

対象となった新生児について在胎32週以前のものを比較すると、第2表のごとく、TT10%以下の群では、28例中12例、43%が死亡したのに比して、TT>10%の群では46例中11例、24%にとどまっている。

この傾向は、第1表(下)のごとく在胎週数28～32週にみると更に顕著であり、TT10%以下の群では、出生児数25例中死亡例9例(36%)、TT10%以上の群では30例中3例(10%)とTT<10%以下の群の死亡率は、実に3倍に達していることがわかる。

更に注目すべきは、TT10%以下のものの剖

検10例中、頭蓋内出血の頻度は8例(80%) TT10%以上の群では、剖検9例のうち頭蓋内出血をみたもの2例とやはり有意の差がある。

【症例1】

患者阿○美○子殿新生児

27w+5dで出生した1010grの極小未熟児で前期破水のために分娩せざるをえなかった。

出生直後より、呼吸不全がつき、型のごとくCPAPなどで治療したが蘇生せず、7時間後に死亡している。

TT値は、出生直後から極端な低値を示し、ビタミンK₂に対する反応も殆んど示さなかった。(第2図)

剖検所見では、硬膜下の血腫のほか、脳室内の広汎な出血がみられたし(第3図)肺も未熟性のためか、出血像は著しかった。(第4図)

* * *

こうした未熟児の出血性素因を追求するために、IUGR12例を選んで、その臍帯静脈の知見をあげたものである。(第2表、第3表)

“Fetal Circulation”の特徴のひとつとして、Prostacyclinの血小板凝集阻止作用が挙げられ、子宮内胎児発育遅延児(Intrauterine growthretardation略してIUGR)のさいには、Prostacyclinが減少しているために凝固の亢進の状態におちいりやすい。すなわち、IUGRではProstacyclinの誘導体である6-Keto PGF_{1α}が低値を示し、加うるにSFMC(Soluble fibrin monomer complex SFMC)の増加や、生来のAnti-thrombin IIIの低下がともなって凝固の亢進状態を呈していることは明らかである。

この状態に仮死(Asphyxia)、および低酸素血症(Anoxia)などが加われば容易にアチドー

ジスに移行し、DICへの trigger になると考えられる。

II. 仮死児における頭蓋内出血

新生児仮死の原因は、けっして単一ではなく、その源をたどれば、胎児切迫仮死 (fetal distress) の究明へと、限りなく深遠に連ならなければならない。

最近、われわれは、仮死児、未熟児のなかに、むしろ血液が凝固の亢進 (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 α , β , γ 鎖の変化をしらべて、病態の推移をとらえる試みをおこなっている。

新生児 56 例を Apgar score によって評価し、この臍帯静脈血の SFMC, FDP, Factor XIII などの諸因子との関係を見たのが、第 5 図である。

特徴的なことは、Apgar 4 以下の重症仮死児では SFMC が有意に増加しているということ、FDP が増加し、第 XIII 因子が有意に減少していることである。

また仮死が重篤であれば SFMC が増加していることを定量的に証明しえたことは、臨床的な意義として重要であり、この中に頭蓋内出血をみとめて死亡した 3 例 (×印) があることは留意すべきことと思われる。

死亡した 3 例の症例ごとの血液凝固～線溶系の検査は第 4 表に示したとおりである。第 XIII 因子の低下が仮死児、とりわけ頭蓋内出血をおこした児にみられるということは、注目すべきことである。

第 XIII 因子は、言うまでもなく凝固・線溶両系に関与する Matrix としてフィブリンをより強固なものにするための役割を果たしているわけであるが、仮死児に低いことは、とりまなおさずフィブリン塊が脆弱になることを意味しているわけであり、加えて secondary の fibrinolysis にきわめて弱い立場にあることをものがたっている

ものである。

事実、Duckert (Basel) は、先天性第 XIII 因子欠乏症で夭折した患者すべてに頭蓋内出血をみとめていることを考えれば、その臨床的意義は、きわめて重要であるといえよう。

次に問題になるのは、キニン系であるが、第 6 図に示したごとく、キミノーゲン (臍帯静脈血) が、Apgar 4 以下の重症仮死の群で著明な低下をみとめたことは興味深い現象である。

これはとりまなおさず、キミノーゲンがキニンに変化したことを意味し、キニンが血管の透過性を障害し、頭蓋内圧を上昇させることがあきらかであるゆえに、やはり頭蓋内出血からみると大きな意義をもつものといえよう。とくに最近、ミュンヘン大学の Geiger らは、cerebral edema (脳浮腫) のさいのキニン系の活性化を示唆する重要な報告を行っており、今後看過しえない領域と思われる。第 7 図 (写真) は、脳出血・頭蓋内出血のさいの CT-scan の像であり、また、第 8 図は、頭蓋内出血の前段階のシェーマである。

血流の停滞の前段階 Prästase と stase の段階を示すものであるが、仮死のさいにおけるショックの変化は、第一に微小循環にあらわれ、いわゆる窒息性の出血・Erstickungsblutung となるわけである。

正常の血流のさいには線溶系のアクチベーターすなわち plasminogen-activator は、血管壁に存在するが、血流が停滞する前段階ではこの activator が増加すると同時に、血管壁の透過性が障害され血漿や赤血球が血流中に増加することになる。

さらに stasis、血流の停滞が顕著になると凝固亢進の状態となって SFMC や FDP が増加する。この間の過程は図 に詳細に記してある。

かゝる Hypercoagulable state は、究極のところ、仮死-低酸素状態の所産であり、どのような分娩管理をしていたか、具体的にいうと、モニタリングの成績の判断は、正しいものであったかという点に帰せられるものともいえよう。

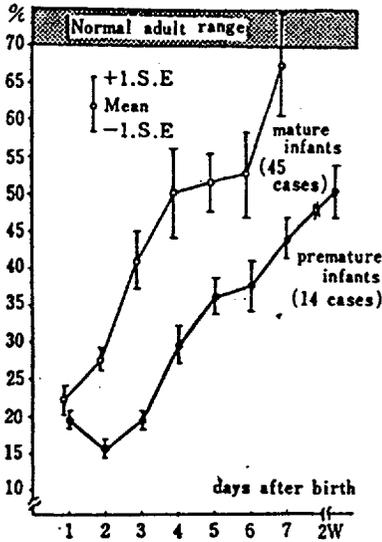
たゞ、低出生体重児の intracranial bleeding は、仮死児とはいささかカテゴリーを異にし、未熟児出生の予防こそが、その解決を与えてくれることであろう。

(一戸教授の御校閲に深謝いたします。
尚本研究の一部は、昭和56年度厚生省心身障

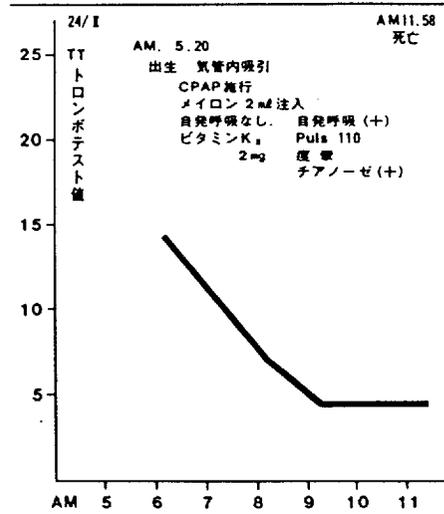
害児研究班の研究費によったことを附記する。)

患児：阿○美○子殿 ベビー 生下時体重1010gr

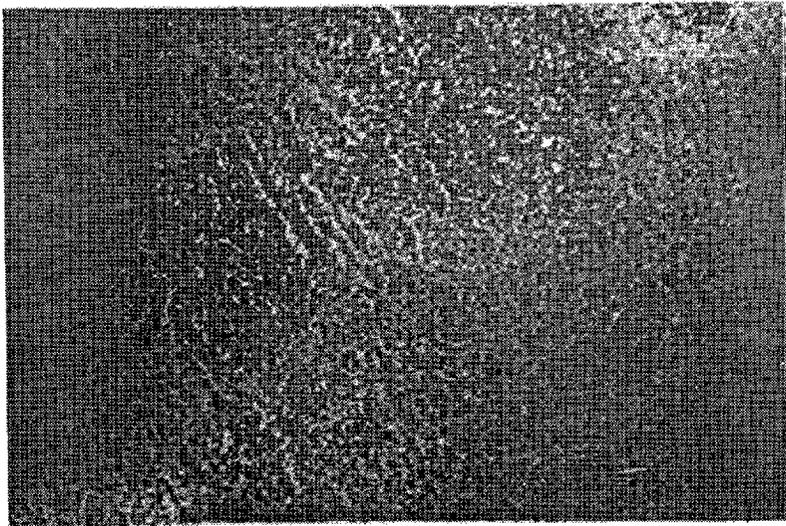
当科診断：1) 妊娠7カ月早産未熟児(26w+2d)
2) IRDS
3) 頭蓋内出血
4) 前期破水



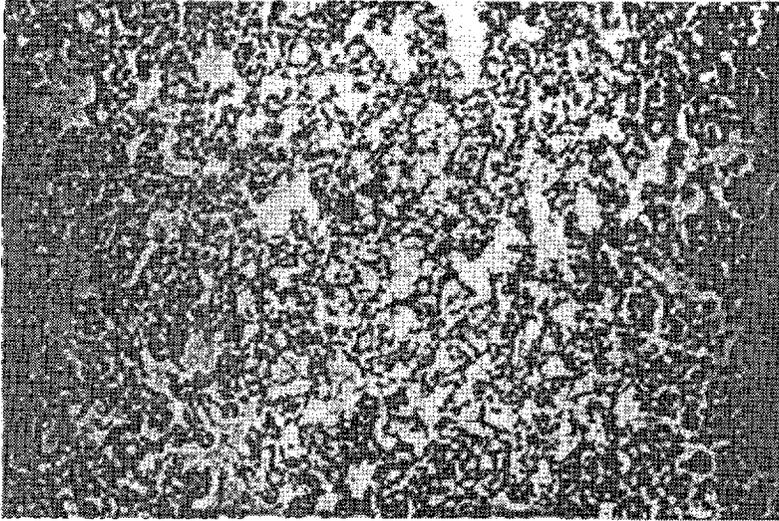
第1図 新生児期におけるトロンポテスト値の推移



第2図 頭蓋内出血を示した極小未熟児の一症例

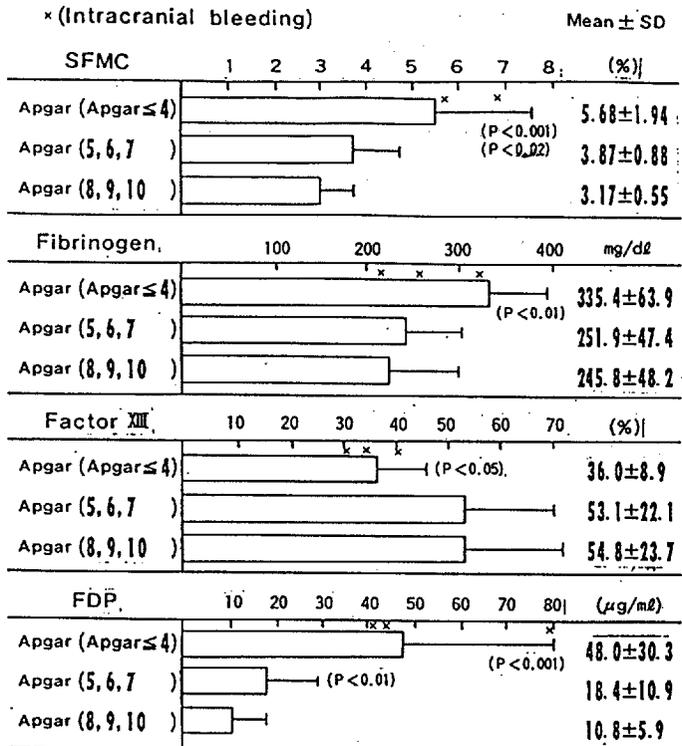


第3図 同症例の脳室内にみられた広汎な出血の組織像



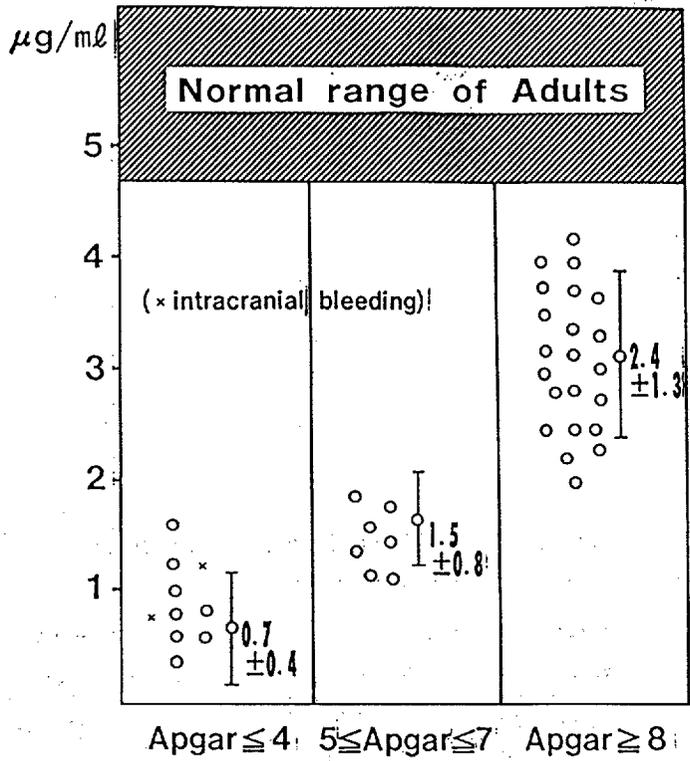
第4図 同症例の肺の出血像

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

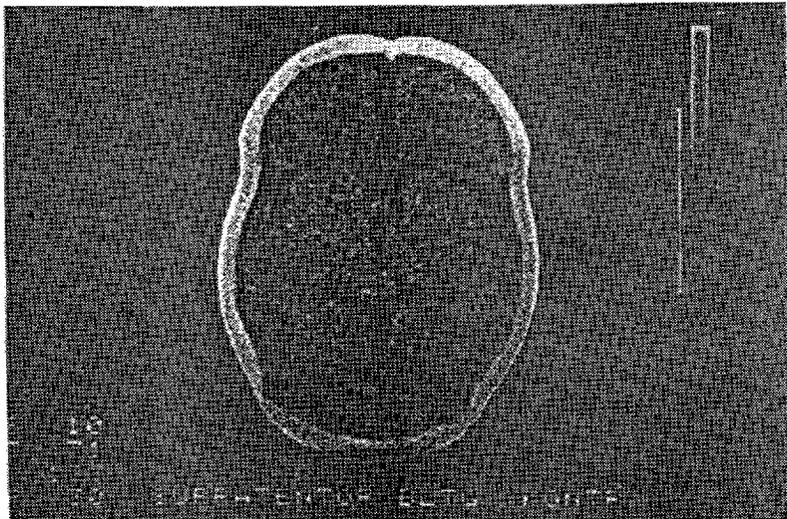


第5図

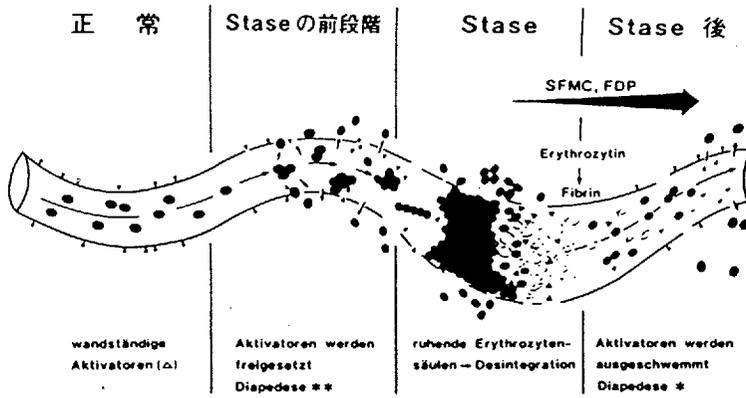
Value of the Kininogen in Cord venous blood



第6図



第7図 新生児頭蓋内出血のCT-Scan像



第 8 図 凝固亢進状態と血流の停滞
(図は Ludwig による)

第 1 表

トロンボテスト値による新生児死亡率の比較

在胎週数	TT < 10%		TT > 10%	
	出生児数	死亡数	出生児数	死亡数
在胎28週以前	3	3 (100%)	16	8 (50%)
28 - 32	25	9 (36%)	30	3 (10%)
33 - 36	18	2 (11%)	56	4 (7%)
36週以後	6	0 (0%)	48	1 (2%)

在胎32週以前の新生児について

TT < 10%		TT > 10%	
出生児数	死亡数	出生児数	死亡数
28	12 (43%)	46	11 (24%)

第2表

IUGR の臍帯血における凝固・線溶系に関する検索

	IUGR (n=12)	Normal babies (n=20)	
Fibrinogen (mg/dl)	208±25.8	218±31.6	N. S.
FDP (μg/ml)	11.8±3.6	10.4±4.3	N. S.
PTT (sec)	87.3±11.4	61.2±8.0	P<0.05
SFMC (%)	6.4±1.3	4.1±0.8	P<0.05
ELT (min)	156.5±16.8	164.6±10.8	N. S.
AT III (mg/dl)	19.5±6.8	24.6±11.4	N. S.

カリクレイン・キニン系に関する検索

	IUGR (n=12)	Normal babies (n=20)	
Prekallikrein (%)	23.6±11.3	28.6±15.3	N. S.
Kininogen (μg/dl)	3.9±0.8	4.8±1.2	N. S.

第3表

IUGR の臍帯血における血小板系に関する検査

	IUGR (n=12)	Normal babies (n=20)	
血小板数 (×10 ⁴)	16.5±3.8	19.8±4.6	N. S.
ADP血小板凝集能 (%)	34.6±5.8	28.5±7.4	N. S.
血小板第4因子 (ng/ml)	68.7±4.6	40.7±3.8	P<0.05
6-Keto PGF _{1α} (ng/dl)	8.4±2.5	26.8±5.6	P<0.01
β-TG (ng/ml)	58.0±11.4	48.0±16.3	N. S.

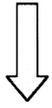
第4表

アシドーシスと血液凝固一線溶系 (重症仮死児における臍帯血)

cases	Apgar	actual pH	fibrinogen (mg/100 ml)	SFMC (%)	SFMC (mg/100ml)	factor III	FDP
Z. G.	4	7.02	345.7	7.6	26.4	40	80
T. A.	4	7.12	421.7	3.2	13.1	50	20
K. T.	1	6.94	333.4	4.6	15.5	30	40
F. G.	2	6.95	335.0	5.2	17.5	30	80
G. S.	2	6.98	240.7	7.6	18.2	30	20
			335.4±63.9	5.7±1.9	18.2±5.0	36.0±8.9	48.0±30.3

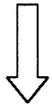
Intracranial bleeding

cases	Apgar	actual pH	fibrinogen (mg/100 ml)	SFMC (%)	SFMC (mg/100ml)	factor III	FDP
M. A.	3	7.10	248.6	5.3	13.2	30	80
Y. S.	2	7.15	311.6	4.9	15.6	35	40
S. K.	4	7.06	218.9	6.4	14.0	40	40



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

新生児期における頭蓋内出血は,Shaffer によれば,ベットサイドのパズルであるとされ,CT-scan などが発達するまえは,診断の最も困難な新生児期の疾患であったことには異論はないものと思われる。

頭蓋内出血は,実際のところ死亡例によって剖検のさいにはじめて診断される場合もあり,そのような症例は,難攻不落の感じさえある。

本稿においては,第一に低出生体重児における頭蓋内出血,第二の問題として新生児の仮死と頭蓋内出血について焦点をしばり,とくに血液凝固学および線溶~キニン系の面からの問題点を述べてみたい。