

弛緩出血ならびに低線維素原血症の発生と抵抗

プラズミン・抵抗トリプシン血症について

弘前大学医学部産科婦人科学教室（主任 品川信良教授）

真木 正 博

概要 いわゆる弛緩出血や低線維素原血症の患者には、しばしば著明な抗トリプシンの低下が認められるので、その意義に関して検討した。すなわち、3.8%クエン酸2容と肘静脈血8容との混合物を遠心して分離したクエン酸血漿について抗トリプシン活性を著者らの方法(日産婦誌, 14, 195, 1962)で測定すると、正常妊婦においては妊娠経過と共に抗トリプシン活性は増強し、分娩時に最高に達した。また10例の弛緩出血患者ではその5例に、5例の低線維素原血症患者では3例に抗トリプシン活性の低下をみた。抗トリプシン活性のすべてが抗プラズミン活性を示すものではないが、抗トリプシンは抗プラズミンの動態をある程度反映するものであり、しかもその低下は線維素溶解現象と密接な関係にある。抗トリプシンおよび抗プラズミンの低下はある種の弛緩出血や低線維素原血症の発生原因になるものと考えられる。

緒 言

妊婦血中に抗トリプシン活性が増強することはかなり古くから知られて居り、これを妊娠反応として利用出来はしないかということについての研究は、わが国でも少なからず行われたことがある^{1)~4)}。しかし、その持つ意義に関しては殆んど知られていなかった。著者らは産婦人科出血の成因について、血液凝固学的な立場から研究をすすめているうちに、血中の抗トリプシン活性が線維素(原)溶解(以下線溶と略す)現象の発現に密接な関係があることを知り⁵⁾、さらに従来弛緩出血と呼ばれて来た疾患、特に低線維素原血症の発生にも極めて重要な関係があるらしいことを知ったので、ここに報告する。

検査材料と方法

検査材料はすべて、肘静脈血8容に対して3.8%クエン酸ソーダ2容の割合の混合液として採血し、これを遠心して分離した血漿である。測定に必要な試薬は次の通りである。

1. 冷酢酸水： 1%酢酸水0.32容と水19容の混合物を氷室中に保存したもの。
2. 標準トリプシン： 純トリプシンを生理的食塩水に溶解し、下記の条件下で30分あたり100 μ g相当量のチロヂンを遊離し得る活性のものをあらかじめ調整しておく。
3. 2%カゼイン： カゼイン2gをM/15第二磷酸

ソーダに75mlに浮遊させ、煮沸浴中20分加温して完全溶解せしめ、冷却後滅菌蒸留水を加えて全量100mlとする。

4. 0.44Mトリクロル酢酸(TCA)

5. 生理的食塩水(生食)

実施

血漿0.5mlに冷酢酸水9.5mlを加えて30分後遠心して、plasminogenなどを含むeuglobulin分層を除いた上清を被検液とした。厳密には少量ながらこのeuglobulin分層中にも抗トリプシンが含まれる。

標準トリプシン活性(A)は標準トリプシン0.5mlに生食0.5mlを加え、37°Cに約5分間加温しておき、これに予め37°Cに加温しておいた2%カゼイン5mlを加え、直ちに秒時計を始動し、厳密に30分間反応させた後で直ちに0.44MのTCAを5ml加えて混和し、30分室温に放置後、東洋濾紙No. 6を用いて濾過後、濾液中のTCA可溶性の分解産物を275m μ でチロヂン量として測定した。(この際勿論チロヂンをphenol-試薬で呈色してもよい)。抗トリプシン(B)の測定には標準トリプシンを測定する際の生食0.5mlの代りに被検液0.5mlを加えて同様の操作を行なった。また盲検は標準トリプシンの代りに生食を加えたものをやはり同様操作した。抑制率は一応次の式で表現した。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{A-B}{A} \times 100$$

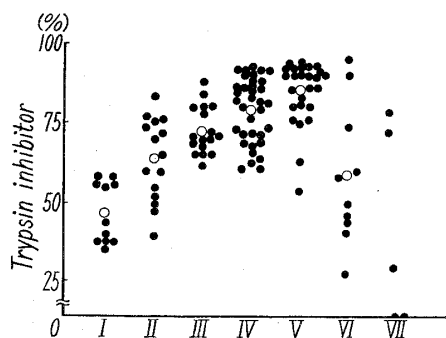
成 績

非妊成人，正常妊娠各期，弛緩出血および低線維素原血症（何れも，胎児娩出前の線維素原量が 100mg%以下）の抗トリプシン活性は表 I および図 1 に示した。

表 I 妊産婦の血漿抗トリプシン

| | 例 数 | 平均% | 範囲% |
|---------|-----|------|-------|
| 非妊健康婦人 | 11 | 47.0 | 36~58 |
| 妊 娠 前 期 | 15 | 63.8 | 40~70 |
| 中 期 | 17 | 72.6 | 62~88 |
| 後 期 | 35 | 79.3 | 61~92 |
| 分 娩 時 | 27 | 84.7 | 54~94 |
| 弛 緩 出 血 | 10 | 55.7 | 25~95 |
| 低線維素原血症 | 5 | | 0~81 |

図 1 妊産婦の血漿抗トリプシン



I : 非妊健康婦人, II : 妊娠前期, III : 妊娠中期,
IV : 妊娠後期, V : 分娩時, VI : 弛緩出血,
VII 低線維素原血症

すなわち，非妊時に比し正常妊娠経過の進むと共に，抗トリプシンは漸増し，分娩時に最高値を示した。しかし乍ら，いわゆる弛緩出血の例や，とくに低線維素原血症では抗トリプシンが正常妊娠の時ほど増加しないものや，逆に低下して全く 0 のものさえ存在した。

考 按

さて，妊娠中の抗トリプシンの増加の意義に関しては現在まで殆んど分っていないといつてもよい程であるが，以下，著者の考えを述べてみたい。

元来，血漿中の抗トリプシンは血漿中の抗プラズミンと極めて類似しており，従来，抗プラズミンの測定に代りに抗トリプシンとして測定されて来た位である⁹⁾。しかし，抗プラズミンのすべてがトリプシンに対して抑制作用を持っていないこと，また抗トリプシンのすべてがプラズミンに対して抑制作用を持っていないことは事実のようである。

すなわち，著者らの実験でも，抗トリプシン活性と抗プラズミン活性とは必ずしも一致せず，抗トリプシン活性をもつて直ちに抗プラズミン活性とみなすわけにはいかないことがわかった⁷⁾。しかし，経験的には線溶現象の発現と抗トリプシンの低下とは密接な関係があり，抗トリプシンの低下すなわち抗プラズミンの低下とはいえないが，抗トリプシンは抗プラズミンの動態を比較的よく反映する。indirect indicator と考えてもよさそうである。

一方，妊娠中には euglobulin 分屑法によるカゼインや線維素に対する分解作用が増強することが著者らによつて指摘されており⁸⁾⁹⁾，正常妊娠中の抗トリプシンの増加一ひいては抗プラズミンの増加と考えても良いわけであるが一は euglobulin 分屑の酵素活性増強を抑えて，全血中の manifest fibrinogenolysis の発現を阻止しているものと推定される。

理論的には全血や血漿中で線溶現象がおこるかどうかは plasminogen の activator と抗プラズミンとのバランスによつて決定されると考えられ，事実，それを裏づける成績を得ているが plasminogen activator 或いは plasmin の活性度よりは inhibitor の低下の方がより重要な因子になっていることを著者らは実験的に知っている¹⁰⁾。

さて，以上のような事実から，いわゆる弛緩出血および低線維素原血症の成因について考えてみよう。従来，弛緩出血とは子宮筋弛緩による分娩第 3 期前後の異常出血と考えられているが，ここでは分娩時損傷などのとくに認むべき器質的変化がないにも拘らず 500ml 以上の出血を来たしたものについて，子宮筋収縮の良・不良とは関係なく，一応臨床で弛緩出血と診断して，その際の抗トリプシンを測定してみると，正常妊娠ほどには上昇していないものがあり，とくに低線維素原血症では inhibitor が 0 になったものさえあり，hyoantitrypsinemic state あるいは hyoantiplasminemic state というものがある種の弛緩出血，あるいはある種の低線維素原血症に先行するのではないかと考えられた。ここに，特に「ある種の」という言葉を使つたのは次の理由による。

すなわち，出血とか止血の問題を論ずるにあつては血液凝固因子（血小板を含めたすべての血液凝固因子），組織因子（組織の弾力性，収縮性，組織トロンボプラスチン，組織 plasminogen activator など）および血管因子（血管の太さ，弾力性，収縮性，血管内圧，透過性な

表Ⅱ 弛緩出血の分類

1. 筋弛緩性 (=組織因子障害性) 弛緩出血
Myo-atonic postpartum hemorrhage
2. 血管因子障害性弛緩出血
Vasculo-atonic postpartum hemorrhage
3. 血液凝固因子障害性弛緩出血
Coagulo-atonic postpartum hemorrhage

表Ⅲ 低線維素原血症の分類

1. 先天性無線維素原血症
(この場合は低でなく無の方が正しい)
2. 後天性低線維素原血症
 - i. 血管内血液凝固性
 - ii. 線溶性
 - a. 高プラズミン血症
 - b. 抵抗プラズミン血症
 - iii. 産生不全性

ど)の3つの因子の立場から考えなければならぬのであつて、これらの各因子の1つあるいはそれ以上の障害によつて異常出血がおこると考えられる。このことは弛緩出血についてもいえることで弛緩出血とは表Ⅱに示すように、これらの3因子障害すなわち、coagulo-atony, myo-atony および vasculo-atony の何れかの1つまたは2つ以上の原因でおこると考えた方がよいと著者は考えている。

すなわち、弛緩出血の成因はこのように多様であるということに、「ある種の」という言葉を用いた第1の理由がある。

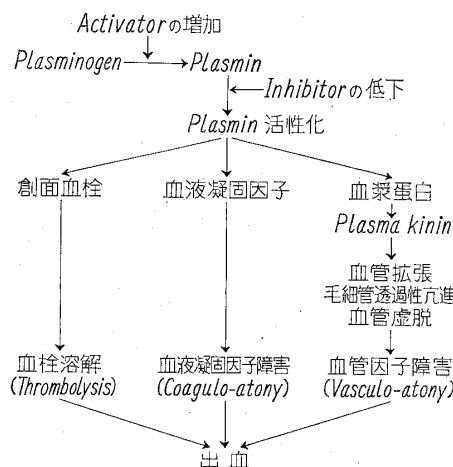
勿論どれかの因子が障害されても、他の因子がこれを補つて余りある程の活性度をもっていれば異常出血は起こらないですむことは当然であろう。

次に低線維素原血症については表Ⅲのような分類が考えられる。分娩時のものについては Schneiderなどの提唱している組織トロンボプラスチンの autoextraction に基く intravascular clotting による線維素原の低下、すなわち血管内血液凝固性低線維素原血症と他は線溶性低線維素原血症である。後者は更に高プラズミン血症(これは、むしろ activator の増加によるもので) hyperkinasemia と解した方がよいかも知れない)に基くものと抵抗プラズミン血症(hypoantiplasminemia)によるものがあると考えられる。

以上が「ある種の低線維素原血症」と特に断つた理由である。

さて、ここに問題になるのは、低線維素原血症におけるこのような hypoantiplasminemic state が出血などによる二次的変化ではないかということであるが、いわゆる弛緩出血の患者の血液が出血を開始する以前からこ

図2 分娩時出血に対する線溶酵素の意義



のような状態を示すことから考えてやはり一次的、原因的なものであると考えざるを得ない。

線溶酵素系の分娩時異常出血に関与する機序は、図2の如くであると考えられる。すなわち、plasminogen activator の増加または抗プラズミンの低下により線溶活性が高まり、同時に線維素原のほか、種々な凝固因子が破壊され、一方この酵素の分解産物(plasma kinin)には血管拡張作用や毛細管の透過性亢進作用があり、これらは何れも出血傾向を助長しさらにショック発生の原因になると考えられる。

なお、子宮組織には比較的強い plasminogen の activator 作用があるので、これもまた出血に対してはなんらかの意味を持っているかも知れない。

以上のような線溶酵素系の動きから考えて、従来弛緩出血といわれて来たもののある種のもは実際の線維素原値が低下していなくても、ある種の低線維素原血症とはその原因は共通なものではないかと考える。言葉をかえていうならば、弛緩出血と呼ばれて来たものの中には低線維素原血症の準備状態(pre-or latent hypofibrinogenemia)とでも称すべきものが含まれ、しかも何時でも重症の低線維素原血症になり得る性質を持っているものと推定される。

次に hypoantitrypsinemia の成因について考察してみよう。すでに著者らが指摘したように、抗トリプシン活性と血中の protein bound polysaccharide (以下 PBP) 量とは密接な関係があること⁹⁾、また妊娠中に PBP の増量があることが分つているが、弛緩出血や低線維素原血症のある種のものでは、正常妊娠の際に、妊娠という1つの生体変化に対して当然おこるべき生体反応、例えば PBP の増加—ひいては抗トリプシン、抗プラズミンの増加—がなんらかの失調のためにおこらな

つたために生じた1つの結果と考えられよう。すなわち生体反応の失敗の表現と解することが出来るのではあるまいか。

最近、わたくし達は Sheehan 氏症候群の一患者に遭遇したが、この患者の血漿 P B P は総ヘキソースとして 68mg% で、正常に比して著名な低下が認められた。Sheehan 氏症候群の患者は stress に対する反応が極めて弱いといわれているので、この辺になんらかの解決を見出すいと口があるのではないかと思われる。

なお、抗トリプシンの測定法には種々な方法があり、Kunitz¹¹⁾ 単位などがよく用いられるが、臨床的にはこのような簡単な方法でも十分であると考えている。

また、このような異常妊娠時における抗トリプシンの低下については、古く大正6年に柴田³⁾ によつて胎盤後血腫の17例について報告されている。当時の線溶酵素系に対する概念からすれば、出血機作との関係において考察されなかつたことは当然のこととはいえ、その先覚的な業績に対して著者は深い敬意を惜しまぬものである。最近、Butler¹²⁾ らは線溶現象との関係において、主として子癇患者の抗トリプシンについて述べているが、異常出血例については述べられていない。また Beller¹³⁾ も最近わたくし達とは全く別個に低線維素原血症における線溶酵素系の役割について述べているが、詳しい臨床成績にはふれていない。

結 語

正常妊産婦および弛緩出血・低線維素原血症患者についても抗プラズミンと密接な関係のある血漿抗トリプシンを測定し次の結果を得、さらに弛緩出血，低線維素原

血症の発生機転について論じた。

1. 正常妊娠においては、その経過と共に血漿抗トリプシンは増加した。
2. 弛緩出血患者10例中5例に、また低線維素原血症3例中3例に著明な抗トリプシンの低下を認めた。しかも、これは出血による二次的変化ではなくむしろ一次的なものである。従つて、弛緩出血と低線維素原血症のあるものとは互いに共通な病因を持っているのではないかと推定した。

本研究費の一部は文部省科学研究費によつた。

この報告はわが教室の“産婦人科出血および血液凝固に関する研究”の第15報に当る。

文 献

- 1) 相馬, 田村: 日婦誌, 8, 167 (大正2年). — 2) 原田: 日婦誌, 8, 168 (大正2年). — 3) 柴田: 日婦誌, 12, 1034 (大正6年). — 4) 竹森: 日婦誌, 22, 1283 (昭和2年). — 5) 真木・菊池・村田・長沢・品川: 日産婦誌, 14, 195 (1962). — 6) 安部: 日本医師会雑誌, 46, 450 (1961) より引用. — 7) 真木: 日産婦誌, 15, 1143. (1963) — 8) 品川・真木・佐藤・菊池: 日産婦誌, 13, 1103 (1961). — 9) 真木: 日産婦東北地方連合部会報, 9, 51 (1961). — 10) 真木・長沢: Tohoku J. Exper. Med., 78, 363 (1963). — 11) Kunitz, M., J. Gen. Physiol., 30, 291 (1947). — 12) Butler, B.C., Graff, S. and Graff, B., Am. J. Obst. & Gynec., 62, 506 (1951). — 13) Beller, F.K., Glas, P. and Romer, H., Am. J. Obst. & Gynec., 82, 620 (1961).

(No. 1608 昭38・4・22受付)