

産科的低線維素原血症の発生機序に関する実験的研究

名古屋大学医学部産科婦人科学教室(主任:石塚直隆教授)

竹内 忠 倫

概要 産科的低線維素原血症の発生機序に関しては, thromboplastin-intoxication 説, 線溶亢進説等の研究があるが, 臨床的には十分に説明し得ない症例がある. そこで, 著者は, 従来の報告例, 及び著者が経験した症例を再検討し, 本症が発生する条件として, 子宮内圧の病的上昇と子宮内組織変性が同時に起った場合に, 発生している事を見出した.

この子宮内圧の病的上昇と子宮内組織変性を家兎に起こさせ, 低線維素原血症を発生せしめることが出来た.

I. 子宮内圧が上昇した場合には, 上昇していない場合に比して, 血中 fibrinogen 量の低下が著明である.

II. 変性胎盤は正常胎盤に比し, protease action を有し, この protease は著明な血液凝固促進作用も併せ持ち, 胎盤に存在する thromboplastin と同程度に血液凝固を促進させる.

III. 妊娠家兎を用いた動物実験で, 子宮内圧上昇と子宮内組織変性を同時に起こさせると, 全例に著明な低線維素原血症を発生させる事が出来た.

以上の事から, 産科的低線維素原血症の発生に, 子宮内圧上昇と子宮内組織変性が関与すると結論し得た.

緒 言

産科的低線維素原血症(以下, 本症と略す)は, DeLee (1901), Dieckmann (1936) が胎盤早期剝離で発生したと報告して以来, 胎盤早期剝離の外に, 子宮内胎児死亡長期稽留(Weiner, Reid 1950), 羊水栓塞症(Ratnoff, Vorsburg 1952), 敗血症流産(Sapiro 1958)等の疾患に併発したと報告されている. その発生機序に関して, 多くの研究が発表されているが, 臨床的に本症の発生を考えると, 産科的低線維素原血症は,

(1) 上記の如き特定の疾患のみに併発しやすく, 他の産科出血, 例えば, 前置胎盤, 頸管裂傷, 弛緩出血等には発生していない.

(2) 発生頻度が稀れで, 特定の発生しやすい条件があると考えられる.

従来の研究では, この発生状況が説明され得ない. 著者は, これを明らかにする目的で, 内外の文献上の発生例と著者が経験した症例を検討し, 発生条件を考え, それらの条件が, 本症の発生に関係があるか否かを実験的に研究した.

I. 産科的低線維素原血症の発生要因

A. 発生頻度

産科的低線維素原血症は特定の産科疾患のみに

併発している. その発生頻度は, 胎盤早期剝離では, Reid (1956) は10%に afibrinogenemia が, 30～50%に hypofibrinogenemia が発生したと報告している. Pritchard and Brekken (1958) は, 140例の35%に, de Valera (1968) は1394例中13%に本症が発生し, これらの症例のすべてが重症型で子宮筋層に広範囲な necrosis が認められたと報告している.

子宮内胎児死亡では, Wiener (1950), Reid (1950), Hokinson (1954), は死児を子宮腔内に長期間入れておく事は, 本症をひきおこし, 出血のため, 母体が死亡する危険があると報告した. 子宮内胎児死亡における頻度は, Pritchard (1955) は31例中8例, Zielinska (1958) は20例中4例, Spraitz (1963) は34例中3例, Reid (1963), Jimenez (1968), Pritchard (1968) が6例報告している.

羊水栓塞症では, Anderson (1967) が18例, 敗血症流産では, Josey (1966) が12例中5例を報告している.

本邦では, 馬 (1960) が12例の胎盤早期剝離と1例の子宮内胎児死亡, 計13例のうち9例に本症を認めたと報告した. 真木 (1970) は, 19例報告

表1 産科的低線維素原血症報告例

疾患名	報告者(外国)	例数	備考	報告者(本邦)	例数	備考
胎盤早剥	Irving (1937)	8		田村 久弥 (1959)	1	
	Reid (1963)	6	重症早剥	馬 英茂 (1960)	8	
	Pritchard (1967)	12	重症早剥	足高 義雄 (1965)	1	子宮静脈血栓
	de Valera (1968)	180	子宮筋壊死	前田 一雄 (1965)	1	
				百瀬 和夫 (1967)	3	子宮口閉鎖
				岡田 紀三男 (1967)	1	
				真木 正博 (1970)	16	子宮口閉鎖
				著 者 (1970)	1	子宮口閉鎖
子宮内胎児死亡	Pritchard (1955)	8		加納 泉 (1958)	1	ラミナリヤ桿4本
	Zielinska (1958)	4		馬 英茂 (1960)	1	
	Cosgrove (1959)	1		真木 正博 (1970)	1	
	Spraitz (1963)	3	子宮口閉鎖	著 者 (1970)	2	ラミナリヤ桿
	Lerner (1967)	1	発熱			
	Jiemenz (1968)	6	発熱			
	Pritchard (1968)	6	発熱			
敗血性流産	Josey (1966)	5	発熱			
羊水栓塞症	Anderson (1967)	18	過強陣痛	田村 久弥 (1959)	1	過強陣痛
	Pathak (1968)	1	過強陣痛	菅井 正朝 (1967)	1	オキシトシン点滴
				真木 正博 (1968)		アトニン0点滴
薬液注入例	Reid (1963)	2	石鹼液	石川 推愛 (1968)	1	リパノールブジー

アブレル氏法(本邦)

報告者	母体死亡例	報告者	出血
橋爪 一男 (1949)	13例	泰清 三郎 (1947)	弛緩出血
塚本 重彦 (1950)	2例	近藤 千樹 (1950)	弛緩出血
竹内 善郎 (1957)	3例	伊達 玄 (1957)	弛緩出血
山口 哲郎 (1957)	3例		
山元 清一 (1958)	6例		

しているが、本邦における発生例は、表1、に示した如く比較的少ない。

また、妊娠中期の中絶に際し、本症が発生したという報告があるReid (1963) は妊娠7カ月の人工妊娠中絶の目的で、石鹼液を羊膜腔内に注入し、高熱を発生し、本症をひきおこした2例を報告している。Wagatsuma (1965) は、日本の高張食塩水の羊膜腔内注入 (Aburel 氏法) による人工妊娠中絶法における母体死亡例には、postpartum hemorrhage が多いと指摘している。そこで、戦後、わが国で盛んに行なわれた Aburel 氏人工妊娠中絶法について文献的に考察してみた。橋爪 (1947) は6611例中、弛緩出血 243例、母体死亡 13例、奏 (1947) は40例中5例に弛緩出血、山元

(1958) は6例の母体死亡例を報告している。死亡例はいずれも高熱、悪感戦慄、弛緩出血、呼吸困難を来して死亡、あるいは突然死を来したと報告されている。この死因については、当時、急激な血行障害が起こり、その最初、末梢血管において血液が凝固性を増し、血流が停止したと思われるが如き末梢性障害から、次第に求心性となり、遂に心臓衰弱にて死亡する様であると推論された。

著者は、これらの症例はいずれも低線維素原血症を併発して死亡したものと推察している。以上述べた如く、本症の発生は、胎盤早期剝離、子宮内胎児死亡、羊水栓塞症、敗血性流産等に認められ、他の産科出血には認められない。

B. 発生要因

産科的低線維素原血症は特殊な疾患にのみ併発しているので、本症の発生要因を検討するためには、その特殊な疾患の特質、共通点を考えねばならない。

著者はその共通点を、

- (1) 子宮内圧の病的上昇.
 - (2) 子宮内組織変性, または感染.
- と推察した (表 2).

表 2 産科的低線維素原血症の発生条件

- | |
|---------------------------------------|
| 1. 子宮内圧の病的上昇 |
| (a) 出血による急激な子宮内容の増加
(胎盤早期剥離) |
| (b) 子宮腔内薬物注入
(アブレル氏法, リバノール・ブジー法) |
| (c) 子宮口閉塞 (ラミナリヤ桿挿入) |
| 2. 子宮内組織変性, 又は感染 |
| (a) 子宮壁の変性 (胎盤早期剥離) |
| (b) 子宮内容物の変性 (子宮内胎児死亡, 稽留流産) |
| (c) 発熱 (敗血症性流産, アブレル氏法・ラミナリヤ桿挿入に伴う感染) |

1. 子宮内圧の病的上昇

胎盤早期剥離の如く、内出血によつて子宮内圧が過度に上昇する場合には、本症の発生をみるのが、外出血を主体とする前置胎盤では発生していない。また、子宮内胎児死亡で、長期にわたつて、胎児、附属物が子宮内に稽留した時や、中期人工妊娠中絶の場合には、ラミナリヤ桿を挿入して子宮口を開大させ、子宮内容除去を行なうのが常であるが、この様なラミナリヤ桿挿入による子宮口閉鎖は子宮内圧の病的上昇を惹起するものと思われる。

自然流産の如く、子宮口がすでに自然に開大している場合には、発生していない。また、Aburel 氏人工妊娠中絶法は、飽和食塩水を羊膜腔内に注入するために子宮内圧は病的に上昇する。

このことから、子宮内圧の病的上昇は、本症の発生条件の一つになつてしていると推察される。

2. 子宮内組織変性, または感染

胎盤早期剥離の重症例では、子宮壁に著明な変

性を認め、児および胎盤にも変性が認められる。

また、子宮内胎児死亡や、敗血症性流産では、子宮内の組織変性が著明である。また、Aburel 氏人工妊娠中絶法に際し、死亡した症例を検討すると高熱を伴っている場合が多い。以上の観点から、子宮内組織変性、または感染は、本症の発生条件の一つになつてしていると推察される。

C. 小括

産科的低線維素原血症は特殊な疾患にのみ併発している。この発生の成因を考えるためには、その特殊な疾患の特質を検討する必要がある。そこで、個々の発生例を文献的に、再検討し、本症の発生条件について考察した。産科的低線維素原血症の発生には、子宮内圧の病的上昇と子宮内組織変性、または感染が関与するのではないかと推察した。

II. 産科的低線維素原血症発生の実験的研究

A. 子宮内圧上昇実験

I. において述べた如く、著者は低線維素原血症発生には、子宮内圧の病的上昇が一因になつてしていると推察している。これを確かめる目的で家兎を用い実験した。

1. 非妊家兎子宮内圧上昇実験

a) 実験材料・実験方法

胎盤は脳と共に組織 thromboplastin を多量に含有するといわれているので、妊娠家兎より胎盤並びに胎児脳を採取し、その10gを10ml 生食水にて homogenize し、非妊家兎の子宮腔内に注入した。新生児栄養カテーテルにて、この採取せる胎盤、胎児脳 homogenate を、それぞれ3羽の非妊家兎 (体重 3.0~3.5kg) の子宮腔内に注入後、子宮口を絹糸にて縫合し、子宮内圧を上昇せしめた。この子宮内圧を上昇させた非妊家兎について、血中 fibrinogen 量の経時的消長を中心に、血液凝固能、末梢血線溶能を測定した。対照として、子宮口を縫合しないで子宮内圧が上昇しない様にしたもの3羽、および生食水のみを注入して、子宮内圧上昇、非上昇おのおの3羽について比較した。

血液凝固能、末梢血線溶能の測定は以下の方法

に従った。

i) 血液凝固能

イ) thromboplastin screening test

(以下, T.P. 値と略す) Hicks and Pitney, 勝見法。

ロ) prothrombin 時間 (以下, プ時間と略す)

全血漿を用いて, Quick の第一段階を行なうと共に, 血漿を倍数稀釈して, prothrombin 予備能をも調べた。

ハ) fibrinogen量 (以下, Fi. 量と略す)

Ratnoff and Menzie法に従った。

ii) 線溶能

Astrup の方法に従い, Euglobulin 活性を, free plasmin 値, Euglobulin+Streptokinase活性をtotal plasmin 値とした。

b) 実験成績

i) 非妊家兎子宮内圧上昇実験

図1 Influence of Intrauterine Pressure on Fibrinogen

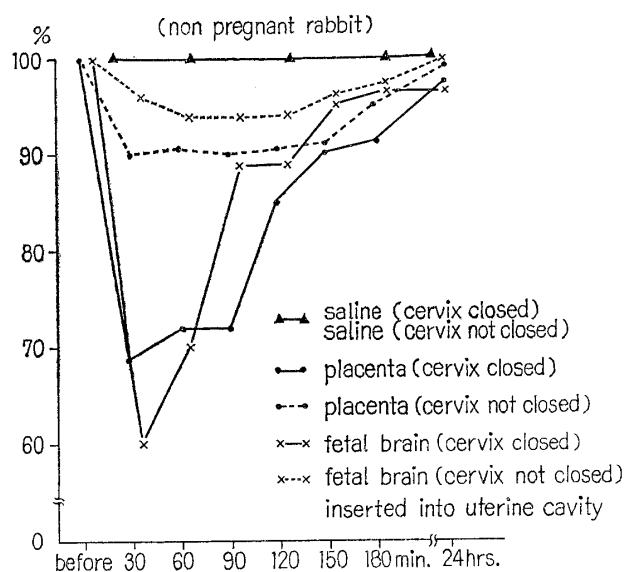


図1, はおのおの3羽の非妊家兎の子宮内圧上昇による血中 Fi. 量の減少率の平均値を示すが, 子宮内圧を上昇させた胎盤注入群は, 30~90分後に30%減少, 胎児脳注入群では40%減少した。これに比し, 子宮内圧を上昇させない群では, 胎盤注入群は10%, 胎児脳注入群は5%減少したのみであった。子宮内圧上昇群の T.P. 値はやや短

縮, プ時間は軽度の延長を認めた。線溶能については, Fi. 量の低下に遅れて, total plasmin 値の軽度の上昇を認めた。子宮内圧が上昇しないものでは, T.P. 値, プ時間, 線溶能に著変を認めなかった。

尚, 生食水注入群では, Fi. 量に変化は認められなかった。

2. 妊娠家兎子宮内圧上昇実験

a) 実験材料・実験方法

3羽の妊娠家兎(在胎20~25日目)の羊膜腔内に飽和食塩水を注入し, 子宮内圧を上昇せしめた。すなわち, Aburel 氏法に従い各羊膜腔内に35%飽和食塩水5ml宛注入し, 子宮口を絹糸にて縫合し, 血中 Fi. 量の消長を中心に, 血液凝固能, 末梢血線溶能を測定した。

b) 実験成績

i) 妊娠家兎子宮内圧上昇実験

図2 Influence of Intrauterine Pressure on Fibrinogen

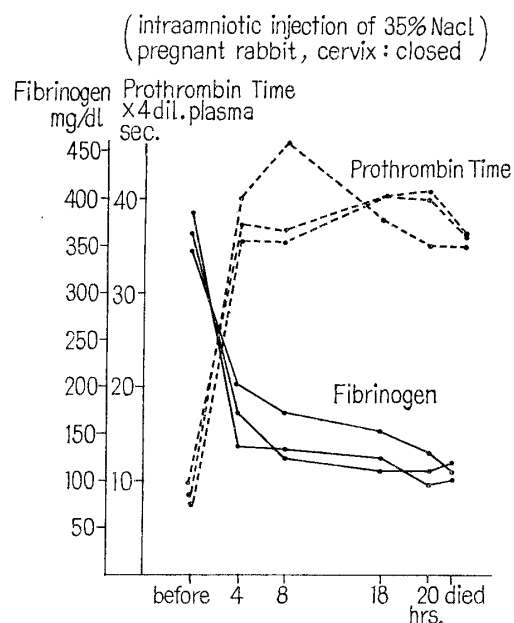


図2, は妊娠家兎に Aburel 氏法を行ない, 子宮内圧を上昇させた場合の Fi. 量の変化を示すが, Fi. 量は経時的に減少し, 一羽は, 4時間後には135mg/dl, 18時間後には125mg/dlと, 著明に減少し, 頻脈と呼吸困難を来し21時間後に死亡

した。死亡直前に心臓穿刺して得た血中 Fi. 量は 100mg/dl と低線維素原血症を示した。他の 2 羽は、25 時間後に 120mg/dl, 24 時間後に 115mg/dl であった。T.P. 値は Fi. 量の減少に先だつて短縮の傾向、プ時間は 4 倍稀釈血漿において著明な延長を示し、fibrinogen が消費されている事を示した。線溶能については、Fi. 量が低下した後に、total plasmin 値の軽度の上昇を認めた。1, 2 の実験成績より、子宮内圧の上昇は、血中 Fi. 量を低下させ得る一因子であり、妊娠家兎においては、非妊娠家兎に比して、血中 Fi. 量はより著明に減少した。

B. 変性組織を用いた実験

I. において述べた如く、著者は、子宮内組織変性、または感染が低線維素原血症発生の一因になつていると推察している。

子宮内組織変性としては、胎盤の変性が考えられる。そこで、正常胎盤と変性胎盤の血液凝固学的差異を検討した。

1. 正常胎盤と変性胎盤の差異(in vitro実験)

a. 実験材料・実験方法

i) 変性胎盤

子宮内胎児死亡の症例から黄色に変性腐敗した胎盤を採取し、5 g を 10ml の生食水で homogenize し、その supernatant を用いた。

ii) 正常胎盤

満期産正常分娩時の胎盤を i) と同様に処理して用いた。

iii) 試薬

イ) 標準血漿 (Dade 社)

ロ) trypsin (牛腓臓結晶 trypsin・モチダ製薬)

ハ) trasylol (蛋白分解酵素阻害剤・バイエル製薬)

ニ) epsilon-aminocaproic acid (抗 plasmin 剤・第一製薬)

以上の材料を、Astrup's fibrin 標準平板、加熱平板を用いて、蛋白溶解能、並びに Ca 再加凝固時間の系列に加えて、血液凝固に及ぼす影響を検討した。

b. 実験成績

i) 蛋白溶解能

正常胎盤の supernatant 0.03ml を Astrup's fibrin 標準平板、並びに加熱平板にのせ、37°C, 18 時間 incubate したが溶解能はなかつた。

一方、変性胎盤の supernatant 0.03ml を Astrup's fibrin 標準平板、並びに加熱平板にのせ、37°C, 18 時間 incubate した。変性胎盤は標準、並びに加熱平板共に溶解した。この fibrin 溶解は epsilon-aminocaproic acid を加えても阻害されなかつた。この事実は、変性胎盤には、plasmin 系以外の protease が存在する事を意味する。

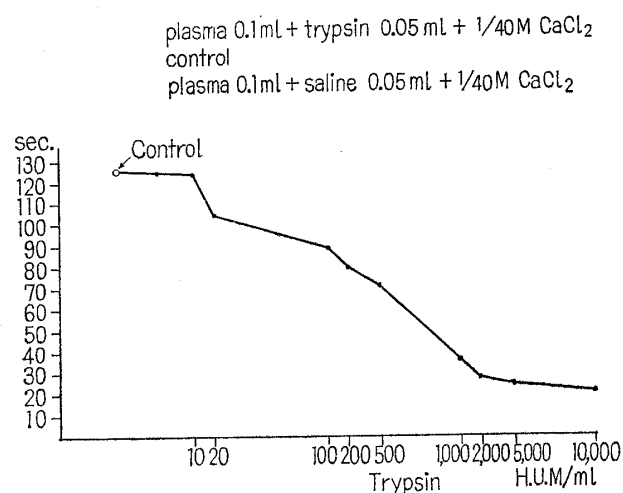
ii) 血液凝固能

イ) trypsin の Ca 再加凝固時間に及ぼす影響

変性胎盤に含まれる protease が血液凝固に如何なる影響を及ぼすかを検討するため、まず、protease action のある薬剤として trypsin を用いて Ca 再加凝固時間を測定した。

図 3, に示す如く、control の 125 秒に対し、

図 3 Influence of Trypsin on Recalcification Time

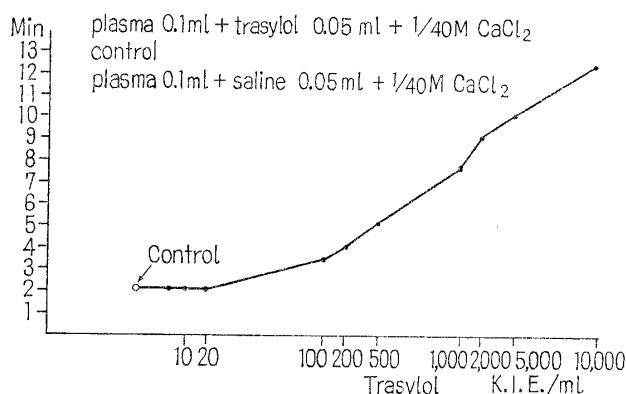


trypsin 濃度が濃くなるに従い、凝固促進作用を示した、5,000 H.U.M./ml では 24 秒、10,000 H.U.M./ml では 21 秒と著明な凝固促進作用を示した。この成績から、protease には強い血液凝固促進作用がある事が判つた。

ロ) trasylol の Ca 再加凝固時間に及ぼす影響

trasylol は蛋白分解酵素阻害作用を有しており、この trasylol の血液凝固に及ぼす影響を Ca 再加

図4 Influence of Trasylol on Recalcification Time



凝固時間を用いて検討した。

図4, に示す如く, trasylol は凝固阻害作用を有している。20K.I.E./ml 以下の濃度では, 血液凝固能に影響を及ぼさない。尚, trasylol の20 K.I.E./ml は fibrin 加熱平板において実験したところ, trypsin の蛋白分解能を抑制した。

ハ) 正常胎盤と変性胎盤の Ca 再加凝固時間における差異

正常胎盤, 変性胎盤の supernatant 0.05 ml, trypsin 1,000H.U.M./ml, trasylol 20K.I.E./ml, ipilonaminocaproic acid 100mg/ml をそれぞれ,

図5 変性胎盤のトリプシン様凝固促進作用 (Ca 再加凝固時間)

Plasma+CaCl ₂ +正常胎盤+生食+水	25秒
// + // + // +トラジロール	25秒
// + // + // +イブシロン	25秒
Plasma+CaCl ₂ +変性胎盤+生食+水	23秒
// + // + // +トラジロール	30秒
// + // + // +イブシロン	23秒
Plasma+CaCl ₂ +トリプシン+生食+水	24秒
// + // + // +トラジロール	31秒
// + // + // +イブシロン	24秒

0.05ml 宛, 図5, に示す系列に加えて, Ca 再加凝固時間を測定した。

Ca 再加凝固時間に thromboplastin を含有している正常胎盤を加えると, 図5の上段の如く, 凝固時間は control の125秒に比し, 著明に短縮し, 25秒で凝固した。20K.I.E./ml の trasylol, 100mg/dl の ipilon を加えても凝固時間に影響を及ぼさなかった。

一方, 図5の中段に示す如く, 変性胎盤を加えた Ca 再加凝固時間も著明に短縮し, 23秒で凝固したが, これに trasylol を加えると, 延長し, 30秒にて凝固した。

すなわち, trasylol により凝固が阻害された。これは, 図5の下段の trypsin を加えた Ca 再加凝固時間と同じ傾向を示した。

この成績から, 変性胎盤には, 正常胎盤と異なり, thromboplastin 作用以外に, trasylol によつて阻害される様な protease が存在し, この protease は thromboplastin と同様に血液凝固促進作用をも有していると考えられる。

2. in vivo 実験

in vitro 実験にて変性胎盤は, thromboplastin 様作用以外に, protease による血液凝固促進作用もある事を知つたので, in vivo にて子宮内組織変性が本症を発生させる一因子となり得るか, 否か, を妊娠家兎を用いて検討した。

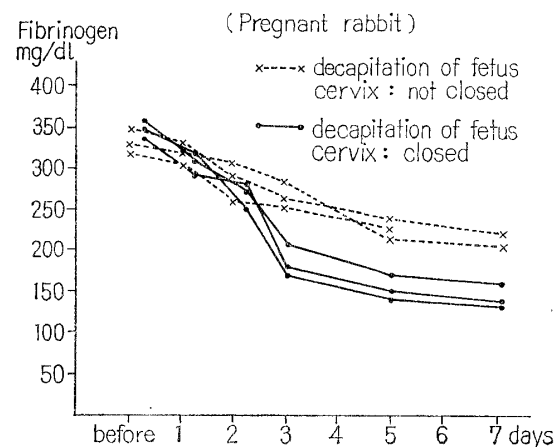
a) 実験材料・実験方法

i) 妊娠家兎胎児 decapitation による子宮内組織変性実験

3羽の妊娠家兎(在胎20~25日目)を開腹し, その胎児を Alfred Jost の方法で decapitation し, 子宮内胎児死亡, 子宮内組織変性をおこさせた。

ii) 変性胎盤を妊娠家兎の羊膜腔内に注入した子宮内組織変性実験

図6 Influence of Intrauterine Pressure on Fibrinogen



胎児死亡の症例から得た変性胎盤をhomogenizeし、3羽の妊娠家兎の羊膜腔内に4 ml宛注入し、子宮内組織変性をおこさせた。

b) 実験成績

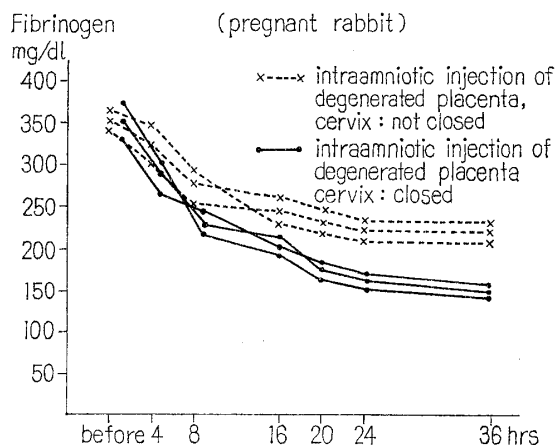
i) 妊娠家兎胎児 decapitation による子宮内組織変性実験

図6の点線は、胎児 decapitation により、子宮内組織変性がおこった時の、血中 Fi. 量の経日的変化を示すが、Fi. 量は3日目より漸減し始め、7日目には50～60%に減少した。

ii) 変性胎盤を妊娠家兎の羊膜腔内に注入した子宮内組織変性実験

図7の点線は、変性胎盤注入により、子宮内組

図7 Influence of Intrauterine Pressure on Fibrinogen



織変性がおこった時の、血中 Fi. 量の経時的变化を示すが、i) より早く4時間後より減少し始め、36時間後には、i) と同様血中 Fi. 量は50～60%に減少した。

以上の成績から、子宮内組織変性は、Fi. 量を減少させ得る一因子となる事を観察し得た。血中 Fi. 量は50～60%内外の減少を示す低線維素原血症であつた。

C. 子宮内組織変性と子宮内圧上昇を同時におこさせた実験

子宮内組織変性と子宮内圧の上昇は、それぞれ、本症発生の一因子となり得る事が解つたが、これら2つの因子が同時に組み合わつた場合に、更に、著明な低線維素原血症が発生するか否かを

明らかにするために、以下の実験を行なつた。

a) 実験材料・実験方法

i) 妊娠家兎胎児 decapitation に、子宮内圧上昇をおこさせた実験。

ii) 変性胎盤を妊娠家兎羊膜腔内に注入し、子宮内圧上昇をおこさせた実験

変性組織実験の in vivo における実験と同様に処置した妊娠家兎の子宮口を、絹糸で縫合し、子宮内組織変性と子宮内圧の上昇を同時におこさせた。

iii) 妊娠家兎羊膜腔内に trypsin を注入し、子宮内圧上昇をおこさせた実験。

組織変性の結果生ずる protease として、protease action のある薬剤 trypsin を直接用いた。すなわち、5羽の妊娠家兎の各羊膜腔内に trypsin 4 mg宛注入し、子宮口を縫合し、子宮内圧を上昇させ、血中 Fi. 量の変動を検討し、それら妊娠家兎の血栓形成の有無を、腹壁の一部に、セロハン紙によりのぞき窓を作成し、子宮静脈の血栓形成の有無を観察、死亡直後、全身臓器の血栓形成、出血の有無を肉眼的、並びに組織学的に検索した。

b) 実験成績

i) 妊娠家兎胎児 decapitation に、子宮内圧上昇をおこさせた実験

ii) 変性胎盤を妊娠家兎羊膜腔内に注入し、子宮内圧上昇をおこさせた実験

図6、7の実線は、それぞれ子宮内組織変性に、子宮内圧の上昇が加わつた場合の血中 Fi. 量の変動を示すが、点線の組織変性のみの Fi. 量の減少に比し、Fi. 量の減少は一層著明であつた。

iii) 妊娠家兎羊膜腔内に trypsin を注入し、子宮内圧上昇をおこさせた実験

図8は組織変性として、直接 trypsin を用い、子宮内圧を上昇させた妊娠家兎の Fi. 量の変動を示すが、trypsin 注入後、1時間後には血中 Fi. 量は 120mg/dl と著明に減少し、2時間の延長を認めた。2時間後より子宮静脈の血液は粘稠性を増し、血栓を作り始め、3時間15分で一羽は不穩状態を示し、過呼吸から chene-stoke 型の呼吸

図8 Influence of Intraamniotic Injection of Trypsin on Fibrinogen

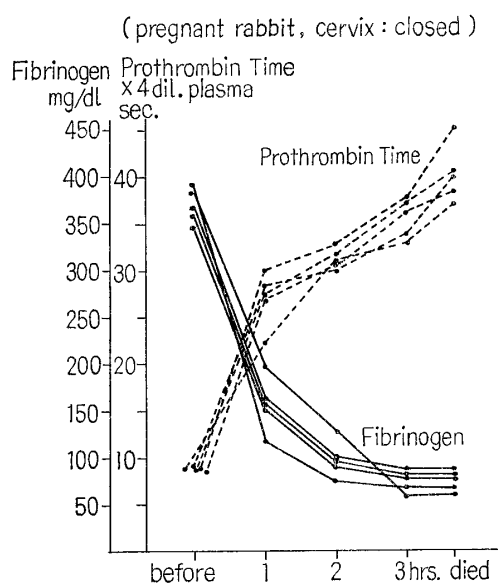
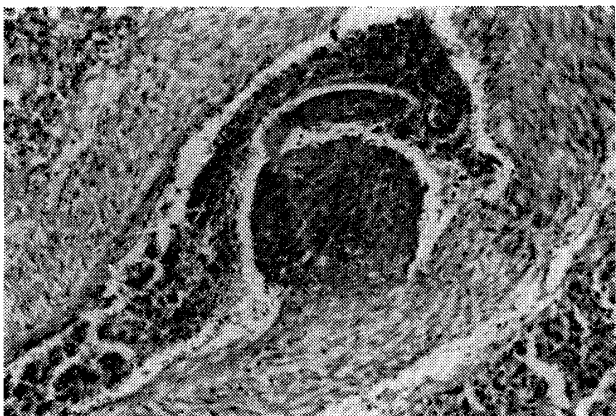


写真1



写真2



となり、急死した。死亡直前に開腹すると、写真1.に示す如く、子宮静脈には血栓が腸詰の如く充満し、臓器では肺に出血、血栓が著明(写真2)で、心臓にも凝血が認められた。死亡直前の血中Fi.量は80mg/dlと低線維素原血症を来し、ブ時間は著明に延長していた。線溶能については、死亡直前に total plasmin 値が亢進していた。他の4羽も同様の症状を呈し、3～6時間後に死亡、血中Fi.量は50～80mg/dl、4倍稀釈血漿のブ時間は30～45秒であつた。子宮静脈の血栓、肺出血、肺血栓を認め、全例に著明な低線維素原血症を発生せしめ得た。

D. 小括

著者は、Iに於いて述べた如く、子宮内圧の病の上昇、子宮内組織変性が産科的低線維素原血症を発生させる条件であると推察しているが、この2つの条件が本症の成因になるか否かについて実験的に検討した。

これらは、それぞれ本症発生の一因子となるが、2つの因子が同時におこつた場合に、fibrinogen量の低下は著明である。組織変性の代りに、直接 trypsin を用いた実験で、すべての妊娠家兔に著明な低線維素原血症(fibrinogen量50mg/dl程度)を作成し得た。

考 案

1936年 Dieckmann が胎盤早期剝離に合併した本症を hypofibrinogenemia と名付けて以来、諸家の注目を集める様になり、更に近年、血液凝固、線溶系の研究がすすむにつれて、その成因論が検討されるようになって来た。

Dieckmann は胎盤早期剝離に併発した fibrinogen 減少を胎盤後血腫による fibrinogen の消費と考えた。この考えは、その後、Ashworth (1956), Fitzgerald (1956), Pritchard (1959) によつても支持された一方、fibrinogen の消費は、漸慢性、全身性の血管内血液凝固によると云う考え方がある。Schneider (1954) は胎盤早期剝離に伴う本症の発生機序の研究で、胎盤や脱落膜には、組織 thromboplastin 物質が多量に含まれており、これが羊水と共に胎盤着床部の断裂した静脈洞や、子

宮頸部の静脈内に浸入する。そして、この時析出した fibrin は、主として肺循環の閉塞を来し、右心に過度の負担をもたらして shock となる。これを家兎を用い実験し、thromboplastin-intoxication 説を主張した。すなわち、彼は、広汎な血管内血液凝固によつて、fibrinogen が消費され、消耗性凝固障害がおこると考えたが、現在も最も有力な説となつている。

しかしながら、これら血管内に出来た血栓も、時間の経過と共に溶解する機序のあることが判つて来た。Phillips (1956) は本症で死亡した患者の病理学的検索を行ない、体組織中に見出される血栓の量が予想に反して少なく、彼は本症においては、先ず全身性の血栓形成はおこるけれど、その直後に別の溶解機序が引き続いて起るのではないかと推論した。以上述べた如く、産科的低線維素原血症の成因論は、凝固亢進説と線溶亢進説に大別される。凝固亢進説はその成因を胎盤、羊水に存在する組織 thromboplastin による過凝固に求めているが、この説のみでは臨床的に充分説明し得ない。一方、線溶亢進説については、本症の発生の初期に線溶の亢進が認められる事は少なく、線溶亢進は二次的に発生するものと考えられる。Phillips (1956) は本症患者の血中 cytofibrinokinase を証明すると共に胎盤抽出物からも cytofibrinokinase を証明し、この酵素が本症の成因と考えた。Lewis and Ferguson (1952) は浸軟組織に plasminogen activator を認めたと報告している。しかし、著者は変性胎盤の fibrin 溶解作用は fibrin を加熱した平板でも認められる事から plasminogen activator とは考え難い事、また、その fibrin 溶解作用は ipsilon aminocaproic acid によつても阻害されない事から、plasmin 系以外の protease と推論した。一方 trypsin の如き protease は凝固亢進作用を有している。著者は、変性胎盤には、trasyolol によつて阻害される protease のある事を見出した。また、この protease が trypsin と同様、凝固亢進作用のある事を認めた。したがつて、著者は産科的低線維素原血症の成因について、胎盤等の組織に変性が加わると、従

来いわれてきた胎盤中の thromboplastin 以外に protease による強力な血液凝固促進物質が生じ、この protease と thromboplastin の両者が、子宮内圧の病的亢進に伴い、母体血中に流入し、血管内血液凝固、すなわち、血栓形成をひきおこし、血中 fibrinogen が消費される結果、低線維素原血症が発生するものと考えている。

また、線溶系はこの血管内血液凝固に対する生体の防禦作用として、二次的に亢進すると考えている。

総括並びに結語

著者は本症の発生機序を解明するため、内外の発生例を文献的に考察すると共に、家兎を用いた実験で次の結論を得た。

1. 子宮内圧の病的亢進、子宮内組織変性、または感染は、本症の発生条件となる。
2. 変性胎盤には、正常胎盤と異なり、thromboplastin 作用以外に trasyolol により阻害される様な protease が存在し、この protease は thromboplastin と同様、血液凝固促進作用をも有する。
3. 子宮内圧の亢進は、子宮内の protease 並びに thromboplastin という血液凝固促進物質を血中へ流入させ、これが血管内血液凝固を惹起せしめて、本症の発生の一因となる。
4. 子宮内組織変性、または感染に子宮内圧の病的上昇を伴う場合は、本症発生の危険性がある。
5. 子宮内胎児死亡の如き、本症発生が疑がわれる疾患では、子宮内圧を上昇させる産科的操作(ラミナリヤ桿挿入 intraamniotic infusion) を避けた方がよいと考えられる。

稿を終るに当り、御指導、御校閲を賜った恩師、石塚直隆教授に深甚なる謝意を表するとともに、終始、御指導を賜った川島吉良助教授、加納泉講師、寺尾俊彦助手に深謝し、並びに御協力を頂いた教室員各位に感謝します。

尚、本論文の要旨は第22回日本産科婦人科学会総会において発表した。

文 献

石塚直隆 (1970): 産と婦, 37: 365.

馬 英茂 (1960): 産婦の世界, 12: 394
加納 泉 (1958): 産婦の世界, 10: 699.
杉浦淳三 (1965): 日産婦誌, 17: 991.
寺尾俊彦 (1967): 日産婦誌, 19: 1323.
橋爪一男 (1949): 日産婦誌, 2: 145.
Aburel, M.E. (1937): *Gynec. et Obstet.*, 36: 396.
Alfred Jost (1946): *Arch. Biophys.*, 40: 346.
De Valera, E. (1968): *Am. J. Obst. & Gynec.*, 100: 599.
Dieckmann, W.J. (1936): *Am. J. Obst. & Gynec.*, 31: 734.
Phillips, L.L. (1962): *Am. J. Obst. & Gynec.*, 84:

1447.
Pritchard, J.A. (1968): *Obst. & Gynec.*, 34: 449.
Deid, D.E. (1963): *Am. J. Obst. & Gynec.*, 87: 344.
Schneider, C.L. (1953): *Am. J. Obst. & Gynec.*, 65: 245.
Schneider, C.L. (1954): *Am. J. Obst. & Gynec.*, 68: 691.
Schneider, C.L. (1955): *Am. J. Obst. & Gynec.*, 69: 785.
Wagatsuma, T. (1965): *Am. J. Obst. & Gynec.*, 93: 743.

(No. 2429 昭46・2・1 受付)