

## シンポジウム

## 産科ショックの成因に関する研究

名古屋大学医学部産科婦人科学教室

寺 尾 俊 彦

## 共同研究者

竹内 忠倫, 蔡 衍華, 棚瀬 澄雄, 寺島 寿一  
今井 信昭, 尾池 純子, 大橋 孝, 細田紀久子

## 研究助手

徳田 吉男, 鈴木 揚子

## I 緒 言

産科ショックとは、産科にみられる特有のショックであり、その成因から大別すると、血管が機械的、物理的原因によつて破綻し、出血する虚血性ショックと、単に出血のみでは説明され得ない、他の成因によるショックとがある。殊に後者のショックは、他科領域ではあまり見られない、産科特有なショックとして捉えられ、従つて妊娠と云う特性から、胎盤や羊水にその成因が求められて来た。

1901年 DeLee が胎盤早期剝離に際し、血液が凝固しない症例に遭遇し、これを temporary hemophilia と名付け、1936年 Dieckmannは、この病態が血中 fibrinogen の低下であることを指摘し、以来諸家の注目を集めるようになり、産科的低線維素原血症 obstetrical hypofibrinogenemia の名の下に、多くの研究がなされて来た。その成因論に関しても、thromboplastin intoxication説、線溶亢進説などが挙げられている。近年、血液凝固、線溶系の研究がすすむにつれて、その病態が、単に fibrinogen の低下のみならず、全身の血液凝固亢進状態を伴う1つの症候群として把握され、血管内血液凝固症候群 disseminated intravascular coagulation syndrome と名付けられ理解されるようになった。しかしながら、この症候群が発生するメカニズムについては、未だ判然としない点が多い。

そこで著者は、本症候群の成因を再検討することによつて、産科ショック発生の特異性と、その病態生理を明らかにせんと試みた。殊に著者が従来の成因論を再検討しようとした理由は、従来の成因論では、産科における本症候群発生の臨床的特異像を説明するに不充分であると感じたからである。即ち、産科にみられる血管内血液凝固症候群は、

(1) 胎盤早期剝離、子宮内胎児死亡、敗血症性流産、高張食塩水子宮腔内注入による流産、羊水栓塞症な

ど、特定の疾患にのみ併発し易く、他の産科出血、例えば前置胎盤、頸管裂傷、弛緩性子宮出血などには併発していない。

(2) 発生頻度が稀れで、特定の発生条件があると考えられる。

しかるに従来の研究では、産科の中でも普遍的に存在する胎盤や、羊水に、その成因を求めていて、このような発生状況を説明し得ない。

そこで著者は、これを明らかにすることによつて産科ショックの予防、並びに治療に役立てたいと考え、本研究を行なつた。

## II 産科的低線維素原血症の発生要因

産科的低線維素原血症の発生報告例と、著者が経験した症例を再検討した結果、本症は或る限られた産科疾患の、或る限られた条件下に発生していることが分つた。報告例を表1にまとめた。胎盤早期剝離、子宮内胎児死亡、敗血症性流産など、産科の中でも限られた疾患に発生している。尚、表1に Aburel 氏法人工妊娠中絶時の死亡例も記載したが、日本で行なわれた当時の報告にみられる臨床所見が、産科的低線維素原血症の臨床症状によく一致すること、及び著者らがこれを家兎にて実験的に再現し報告した(1970)ことより、この表に併せ載せた。最近米国では、中絶法の改正と共に、Aburel 氏法の改良法が盛んに行なわれているが、その際、血管内血液凝固が併発したとの報告が散見され、注目され始めている。

羊水栓塞症に関する報告例については、表2にまとめた。

いずれにしても、血管内血液凝固症候群は、或る限られた産科疾患に認められ、他の産科出血では認められない。従つて本症の発生要因を検討するためには、それら限られた産科疾患の特質、共通点を考慮に入れねばならない。著者は、その共通点を表3の如く考えた。

## 1) 子宮内圧の病的上昇

胎盤早期剝離の如く、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、ラミナリア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、このようなラミナリア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 氏人工妊娠中絶法では、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。

この事から、子宮内圧の病的上昇は、本症発生条件の1つになつてしていると推察される。

## 2) 子宮内組織変性、又は感染

胎盤早期剝離の重症例では、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、子宮内圧の病的上昇と、子宮内組織変性、又は感染が本症の発生条件になつてしていると推察され、この2つの条件が果して血管内血液凝固症候群を引き起すかどうかを実験的に検討した(第Ⅲ項)

また、羊水栓塞症については、臨床的にも正常の分娩経過中に突然、肺栓塞を起したと報告されているので、その成因を上記の条件と同一視することは出来ず、これについては別に検討した(第Ⅳ項)。

表1 Clinical Reports of Obstetrical Hypofibrinogenemia

### Abruptio placentae

| Author            | Cases | Clinical manifestations  | Author (Japan)     | Cases | Clinical manifestations    |
|-------------------|-------|--------------------------|--------------------|-------|----------------------------|
| Dieckmann (1936)  | 1     |                          | T. Tamura (1959)   | 1     |                            |
| Irving (1937)     | 8     |                          | H. Ma (1960)       | 8     |                            |
| Dam (1941)        | 2     |                          | Y. Ashidaka (1965) | 1     | thrombosis of uterine vein |
| Schneider (1951)  | 3     | cervix closed            | K. Maeda (1965)    | 1     |                            |
| Pritchard (1959)  | 3     | severe form              | K. Momose (1967)   | 3     | cervix closed              |
| Reid (1963)       | 6     | severe form              | K. Okada (1967)    | 1     | cervix closed              |
| Steichele (1964)  | 1     | severe form              | M. Maki (1970)     | 16    | cervix closed              |
| Willoughby (1966) | 9     | severe form              | T. Terao (1970)    | 1     | cervix closed              |
| Pritchard (1967)  | 12    | severe form              | M. Hayashi (1971)  | 9     | severe form, cervix closed |
| de Valera (1968)  | 180   | necrosis of uterine wall |                    |       |                            |

### Fetal Death

| Author            | Cases | Clinical manifestations | Author (Japan)    | Cases | Clinical manifestations |
|-------------------|-------|-------------------------|-------------------|-------|-------------------------|
| Pritchard (1955)  | 8     | macerated fetus         | K. Kudoh (1957)   | 1     |                         |
| Zielinska (1958)  | 4     | macerated fetus         | I. Kano (1958)    | 1     | laminaria, fever        |
| Cosgrove (1959)   | 1     |                         | H. Ma (1960)      | 1     |                         |
| Spraitz (1963)    | 3     |                         | M. Maki (1970)    | 1     |                         |
| Reid (1963)       | 1     | cervix closed           | T. Terao (1970)   | 2     | laminaria, fever        |
| Steichele (1964)  | 1     | macerated fetus         | M. Hayashi (1971) | 3     | macerated fetus         |
| Pfeffer (1966)    | 1     | fever                   |                   |       |                         |
| Willoughby (1966) | 1     | macerated fetus         |                   |       |                         |
| Lener (1967)      | 1     | fever                   |                   |       |                         |
| Jiemenz (1968)    | 6     | cervix closed           |                   |       |                         |
| Pritchard (1968)  | 6     | cervix closed           |                   |       |                         |
| Gallup (1970)     | 1     | macerated fetus         |                   |       |                         |
| Lax (1970)        | 3     | macerated fetus         |                   |       |                         |

1973年10月

シンポジウム

1011

## Septic Abortion

| Author       | Cases | Clinical manifestations | Author (Japan) | Cases | Clinical manifestations |
|--------------|-------|-------------------------|----------------|-------|-------------------------|
| Josey (1966) | 5     | fever                   |                |       |                         |
| Webb (1967)  | 2     | fever                   |                |       |                         |
| Reid (1971)  | 1     | fever                   |                |       |                         |

## Interruption of Pregnancy

| Intra-amniotic Injection of Hypertonic Saline (Aburel's Method) |       |                                 |                     |       |                                 |
|-----------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------|---------------------|-------|---------------------------------|
| Author                                                          | Cases | Clinical manifestations         | Author (Japan)      | Cases | Clinical manifestations         |
| Pathak (1968)                                                   | 1     | uncontrolled uterine hemorrhage | S. Hata (1947)      | 5     | uncontrolled uterine hemorrhage |
| Stander (1971)                                                  | 4     | " hemorrhage                    | K. Hashizume (1949) | 13    | maternal death                  |
| Beller (1972)                                                   | 3     | " hemorrhage                    | S. Tukamoto (1950)  | 2     | maternal death                  |
| Brame (1972)                                                    | 1     | " hemorrhage                    | T. Kondo (1950)     | 3     | uterine hemorrhage              |
| Halbert (1972)                                                  | 1     | " hemorrhage                    | Y. Takeuchi (1957)  | 3     | maternal death                  |
|                                                                 |       |                                 | T. Yamaguchi (1957) | 3     | maternal death                  |
|                                                                 |       |                                 | S. Yamamoto (1958)  | 8     | maternal death                  |
| Intra-uterine Injection of Soap                                 |       |                                 |                     |       |                                 |
| Reid (1968)                                                     | 2     | fever, hemorrhage               |                     |       |                                 |
| Intra-uterine injection of Rivanol Bougie                       |       |                                 |                     |       |                                 |
|                                                                 |       |                                 | S. Ishikawa (1968)  | 1     | fever                           |

表2 Clinical Reports of Amniotic Fluid Embolism

| Author                                     | Cases     | Clinical manifestations                                   | Author (Japan)    | Cases | Clinical manifestations           |
|--------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-------|-----------------------------------|
| Kilkenncy (1952)                           | 1         | { induction<br>severe pain                                | T. Tamura (1959)  | 1     | tumultuous labor                  |
| Cron (1952)                                | 1         | induction                                                 | M. Sugai (1967)   | 1     | { induction<br>hypofibrinogenemia |
| Ratnoff (1953)                             | 1         | hypofibrinogenemia                                        | M. Maki (1968)    | 2     | induction                         |
| Reid (1953)                                | 5         | { induction<br>hypofibrinogenemia 4                       | M. Hayashi (1971) | 1     | severe pain                       |
| Aguillon (1962)<br>(review of literature)  | 5<br>(60) | { tumultuous labor<br>hypofibrinogenemia 2<br>" (11)      |                   |       |                                   |
| Sznejder (1962)                            | 1         | induction                                                 |                   |       |                                   |
| Steichele (1964)                           | 1         | severe pain                                               |                   |       |                                   |
| Willoughby (1966)                          | 4         | tumultuous labor                                          |                   |       |                                   |
| Anderson (1967)<br>(review of literature)  | (32)      | { no pain (10)<br>tumultuous labor (18)<br>induction (10) |                   |       |                                   |
| Pathak (1968)                              | 1         | tumultuous labor                                          |                   |       |                                   |
| Meigs (1971)                               | 1         | moderate pain                                             |                   |       |                                   |
| Henderson (1972)<br>(review of literature) | (37)      | induction (23)                                            |                   |       |                                   |

表3 Factors to induce a obstetrical hypofibrinogenemia

- 1 Increase of intrauterine pressure
  - a) Bleeding in uterine cavity (abruptio placentae)
  - b) Injection into intrauterine cavity (hypertonic saline, rivanol bougie)
  - c) Closing of cervix (laminaria)
- 2 Infection or Degeneration in uterine cavity
  - a) Degeneration of uterine wall (abruptio placentae)
  - b) Degeneration of placenta and fetus (fetal death, missed abortion)
  - c) Fever (septic abortion, injection of hypertonic saline, laminaria)

### III 血管内血液凝固発生条件に関する実験的研究

#### A) 子宮内圧上昇実験

先に述べた如く、血管内血液凝固症候群の発生には、子宮内圧の病的上昇が一因になっていると考えられるので、これを実験的に確かめた。家兎の子宮内圧を病的に上昇させ（子宮内薬物注入後子宮口閉鎖、又は羊膜腔内薬物注入、）、血液凝固、線溶系の動態をみたところ、子宮内圧が病的に上昇すると、血管内血液凝固症候群の病態を呈した。本実験の詳細については、共同研究者竹内の論文（日産婦誌23巻11号、1971）を参照されたい。

#### B) 組織の変性と血管内血液凝固

産科的低線維素原血症が組織変性を伴う産科疾患に併発していることは先に述べた。例えば子宮内胎児死亡では、胎児は変性し、羊水も混濁変性した状態にあり、正常妊娠の羊水とは異なった状態にある。この2者の羊水の血液凝固学的差異を検討することは、産科的低線維素原血症が子宮内胎児死亡例に好発するが、正常の分娩には併発していないと云う臨床像を解明する上で、意義あると思われる。従来、羊水の凝固亢進作用に関する研究は、正常の羊水を用いて行なわれて来た。正常の羊水と、変性した羊水との血液凝固学的差異や意義について検索した研究はない。

#### 1. 正常羊水と変性羊水の血液凝固学的差異

正常羊水と、変性した羊水を、それぞれ Sephadex G-100 column chromatography にかき、溶出された各 fraction の血液凝固能に及ぼす影響を、in vitro にて測定した。また、産科的低線維素原血症の成因を、胎盤などに存在する線溶系酵素に求める考え方があるので、同時

図1 Fractionation of Normal Amniotic Fluid (Sephadex G-100, 1.8×75cm)

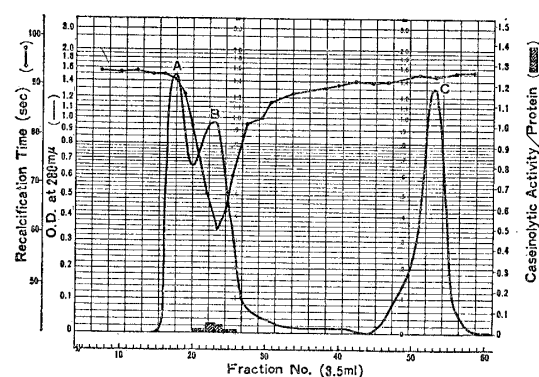
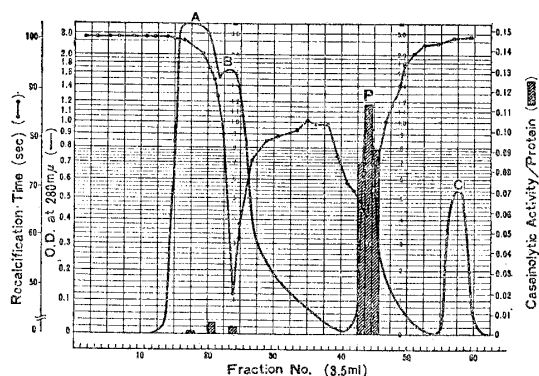


図2 Fractionation of Degenerated Amniotic Fluid (Sephadex G-100, 1.8×75cm)



に、上記各 fraction の casein 分解能について測定した。その成績は、図1（正常羊水）、図2（変性羊水）の如くである。血液凝固能に及ぼす影響をみるため、Ca 再加凝固時間の系に、上記各 fraction を加えて測定したところ、正常羊水では peak B で凝固時間を短縮せしめ、変性羊水では peak B と共に peak P でも凝固時間を短縮せしめた。peak B に溶出される蛋白の分子量は、約  $20 \times 10^4$  であり、これは従来から知られていた羊水中の組織 thromboplastin と考えられる。変性羊水では、peak P においても凝固亢進能を認めた。

casein 分解能については、正常羊水では殆んどその作用を認めないが、変性羊水では、peak P において、著明な casein 分解能を認めた。

以上の成績から、変性羊水には、正常羊水では認められない peak を示す分画があり、この分画は凝固亢進作用を有すると同時に、casein 分解作用を有する。このことから、変性羊水には凝固亢進作用のある蛋白分解酵素が存在することが示唆された。

#### 2. 変性羊水中の蛋白分解酵素と線溶系との関係

1. の実験で、変性羊水中には蛋白分解酵素が存在する

表4 Method of Histochemical Study

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.8 % fibrinogen in pH 7.2 veronal buffer                                                         |
| ↓<br>(10mg ipsilon aminocaproic acid per 1ml fibrinogen solution added for inhibition of plasmin) |
| ↓<br>0.16ml bovine thrombin solution (100U/ml) added                                              |
| ↓<br>Standard micro-fibrin film                                                                   |
| ↓<br>(Heating at 85°C for 30min. in moist chamber)<br>for heated micro-fibrin film                |
| ↓<br>Spray the specimen on micro-fibrin film                                                      |
| ↓<br>Incubation for 30min. ~ 2hrs. at 37°C in moist chamber                                       |
| ↓<br>Fixation in ether-alcohol overnight                                                          |
| ↓<br>Staining with Hematoxylin-Eosin                                                              |
| ↓<br>Microscopy                                                                                   |

ことが分った。この蛋白分解酵素と線溶系との関係を知るため、表4の方法に従い micro-fibrin method を用い、組織化学的に検討した。その結果、正常羊水の沈渣を標準 fibrin film 上に噴霧した場合には、写真1の如く全く溶解 ring を認めなかつたが、変性羊水では、写真2, 3, 4の如く、或る種の細胞の周囲に溶解 ring が形成され、これは加熱した fibrin film においても、同様に認められた。また、ipsilon amino-caproic acid 添加平板にても溶解 ring が認められ、この蛋白分解能は阻害されなかつたが、trasyolol を添加した場合には阻害され、溶解 ring は形成されなかつた。

以上の成績をまとめると、表5の如くなる。即ち、変性羊水中に存在する蛋白分解能は、線溶系酵素によるものではなく、線溶系以外の蛋白分解酵素によるものであることが分った。

表5 Proteolytic Action of Degenerated Amniotic Fluid and its Inhibition

|                                  | on standard<br>fibrin film |                  |                    | on heated<br>fibrin film |                  |                    |
|----------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------|--------------------------|------------------|--------------------|
|                                  | not<br>added               | ipsilon<br>added | trasyolol<br>added | not<br>added             | ipsilon<br>added | trasyolol<br>added |
| normal<br>amniotic<br>fluid      | —                          | —                | —                  | —                        | —                | —                  |
| degenerated<br>amniotic<br>fluid | +                          | +                | —                  | +                        | +                | —                  |

— no fibrinolysis + fibrinolysis

### 3. 蛋白分解酵素と血液凝固亢進作用

先に述べた変性羊水を、column chromatography にて溶出した際、casein 分解能を示す peak と血液凝固亢進作用を示す peak が一致したことから、蛋白分解酵素が果して血液凝固亢進作用を有しているかどうか問題になる。trypsin, 蛇毒, papain などの蛋白分解酵素が血液凝固亢進作用を有していることは、古くから知られた事実である。

そこで、まず市販されている各種の蛋白分解酵素にもこの様な作用があるかどうかを検討した。これら酵素の各種濃度液を Ca 再加凝固時間の系に加え、凝固時間が短縮するかどうかを測定した。その結果、trypsin は或る濃度域では、Ca 再加凝固時間を著明に短縮した。bromelain, lysozyme, serratiopeptidase,  $\alpha$ -chymotrypsin についても、trypsin 同様、或る濃度域で凝固亢進作用のあることを見出した。

次に、蛋白分解酵素が羊膜腔内に存在する場合、実際に血管内血液凝固が起るかどうかを検討する目的で、家兎羊膜腔内に trypsin を注入し、子宮口を縫合して子宮内圧を上昇させ、血中 fibrinogen 量を測定した。その結果、全例に著明な低線維素原血症を発生せしめ得た。子宮静脈には腸結様の血栓が出来(写真5)、肺にも血栓が形成された(写真6)。(本実験の詳細については、共同研究者竹内の論文(前述)、及び寺尾の論文(現代医学18, 73, 1970)を参照されたい。)

### 4. 変性羊水中の蛋白分解酵素の抽出

変性羊水から、表6の step に従つて、蛋白分解酵素を抽出した。変性羊水の硫酸分画を Sephadex G-100 column chromatography に apply した。この成績は、先に述べた羊水をそのまま遠沈した上清を Sephadex G-100 column chromatography に apply した成績(図2)とほぼ同じであつた。即ち、4つの peak に分かれ、peak P において著明な casein 分解能を示した。次に、この peak P を濃縮し、DEAE column chromatography に apply した。

図3は DEAE column chromatography の成績である。0.1M phosphate buffer+1M NaCl にて溶出された分画に最も caseinolytic activity があつた。又、この分画の凝固時間短縮作用をみたところ、逆に凝固時間を延長させたので、この液を稀釈して同様に Ca 再加凝固時間の系に加えて検討した。その結果、図4の如く、凝固時間を短縮させた。即ち、先に述べた trypsin, その他の酵素同様、或る濃度域で凝固時間を短縮させた。そこで、この分画が、求めている蛋白分解酵素の分画であることが分つたので、次に、この分画を D I S C 電気泳動に apply した。その成績は、写真7の4の如く、ほぼ1本の band となり、よく精製されていることが分つた。

表6 Extraction of protease in degenerated amniotic fluid

amniotic fluid kept at 2°C  
 ↓  
 centrifugation 3000 rpm for 10 min. at 4°C  
 ↓  
 supernatant, add  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  114g/l amniotic fluid (20%). keep in cold room overnight  
 ↓  
 centrifugation 3000rpm for 10min. at 4°C  
 ↓  
 supernatant, add  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  123g/l supernatant (40%). keep in cold room overnight  
 ↓  
 centrifugation 3000rpm for 15min. at 4°C  
 ↓  
 precipitate  
 ↓  
 solution in distilled water  
 ↓  
 dialysis in distilled water to excrete amine excess at 2°C  
 ↓  
 Sephadex G-100 column chromatography at 2°C  
 ↓  
 spectrophotometry at 280m $\mu$   
 ↓  
 fraction collector at 2°C  
 ↓  
 concentration  
 ↓  
 dialysis in 0.01 M phosphate buffer at 2°C  
 ↓  
 DEAE column chromatography at 2°C  
 ↓  
 concentration and dialysis by Zeinh microconcentrator and dialyzer at 2°C  
 ↓  
 spectrophotometry at 280m $\mu$   
 ↓  
 freeze-dry  
 ↓  
 Disc electrophoresis

図3 DEAE Column Chromatography of the Fraction P (Degenerated Amniotic Fluid)

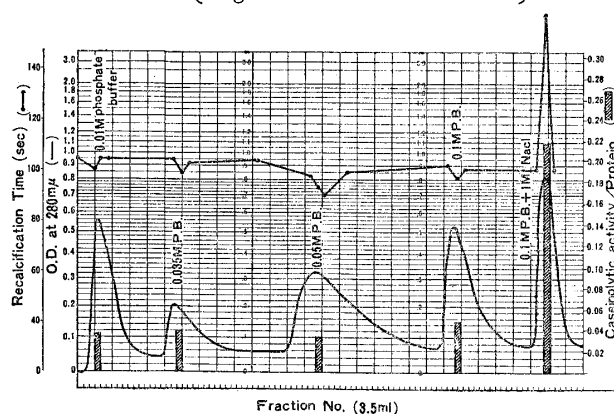


図4 Effects of Diluted Solutions of Extracted Protease on Recalcification Time

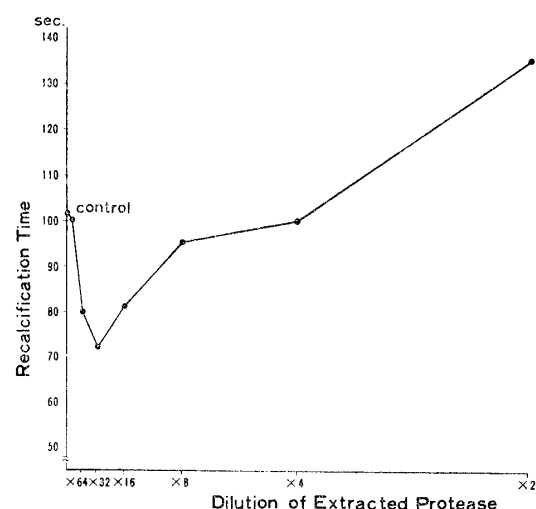


図5 Estimation of the Molecular Weights of Proteases by Sephadex G-100 Gel-Filtration

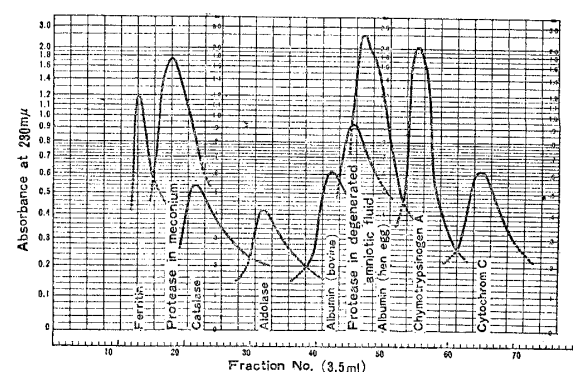
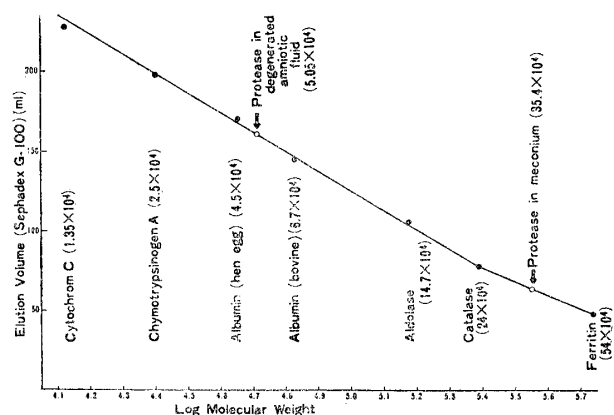


図6 Plots of Elution Volumes against Log (Molecular Weight) for Proteins on Sephadex G-100 Columns (1.8cm×75cm)



次に精製された蛋白分解酵素の分子量を推定した。  
 Combitek (Behringer Mannheim) を用いて Sephadex

G-100 に apply し、測定した (図5, 6)。

その結果、分子量は50,500であった。

次に、この蛋白分解酵素活性の至適pHを casein, 及び denatured hemoglobin を基質として測定したところ、pH 7.2であった。酸性域 (pH 2~5) では、極く僅かな活性を示すにすぎなかった。

#### 5. 精製蛋白分解酵素の生物学的作用

上記抽出精製された蛋白分解酵素の生物学的作用について検討し、血管内血液凝固発生において、この蛋白分解酵素がはたす病態生理学的役割と意義について追求した。

精製された蛋白分解酵素が Ca 再加凝固時間を短縮させることは、先に述べた。この凝固亢進作用は、血液凝固過程において接触因子の活性化, prothrombin thrombin conversion に作用するものと思われた。又、血小板凝集作用をみるため、aggregation meter を用い測定したところ、この酵素は軽度ながら血小板を凝集した。この作用は trypsin の血小板凝集作用と類似の作用と考えられた。次に、in vivo にて、家兎にこの蛋白分解酵素を静注したが、その結果、著明な血管内血液凝固が起ることが分つた。又、この蛋白分解酵素を皮内注射すると、写真8の如く、処々に血栓が形成されていた。以上の成績から、この蛋白分解酵素は in vitro, in vivo 共に血液凝固亢進作用を有すると結論付けた。

また、この蛋白分解酵素が fibrin や casein を分解する作用のあることは先に述べた。血管内血液凝固発生のメカニズムにおいて、この酵素が cell damage を与えて、A.D.P. の放出, tissue thromboplastin の放出, lysosomal enzyme の遊出を来し、さらに血管内血液凝固を助長すると共に、血管作働物質の放出を来し、ショックの場を作ると考えられた。

#### C) 羊水中蛋白分解酵素の血中への流入に関する実験

以上、A) B) の実験成績から、変性羊水中の蛋白分解酵素が、子宮内圧の病的上昇に伴って血中へ入り、血管内血液凝固が発生する可能性が大となつたので、実際に家兎において子宮内胎児死亡を起させ、子宮動脈血、静脈血、末梢血、羊水の casein 分解能、血液凝固系の動態を測定した。又、実際臨床例においても、測定した。その結果、羊水中の蛋白分解酵素が子宮静脈血へ流入すると推察し得た。(本実験の詳細については共同研究者蔡の論文 (日産婦誌23巻12号1971年) を参照されたい。)

#### IV 羊水栓塞症発生機序に関する実験的研究

羊水栓塞症の報告例については先に (表2), 述べた。羊水栓塞症は正常の分娩にも突然発症して居り、これ迄に述べて来た組織変性に伴う蛋白分解酵素とは異なつた機序によつて発症すると考えられる。従来、本症の成因は、羊水中に存在する particulate matters (剥脱上皮、

胎脂、胎便、毳毛など) が核となつて肺に血栓、又は栓塞が出来発症すると考えられて来た。しかしながら、著者は、1) 羊水栓塞症が、しばしば全身的な血管内血液凝固による hypofibrinogenemia を伴い、単に肺のみに限局した栓塞とは限らないこと、2) 羊水栓塞症の中で hypofibrinogenemia を伴つた報告例には、羊水が胎便によつて混濁し、又、死後の肺組織所見にても、胆汁色素や胎便を認めたとの報告が多いこと、3) Attwood らが、本症発生機序の研究において、胎便遠沈後の上清、沈渣をそれぞれ動物に注入した実験で、胎便の上清にても hypofibrinogenemia が発生したとの興味ある報告をしていることから、羊水栓塞症の病態が、単に particulate matters による物理的栓塞のみではなく、胎便中の化学的物質も関与することが考えられること、4) 胎便には、trypsin を始めとする凝固亢進性蛋白分解酵素の存在も推定される。

以上の理由から、羊水栓塞症発生機序における胎便の役割を検討する意味で、胎便中から凝固と関係ある物質を抽出しようと試みた。

#### A) 胎便の組織化学的研究

胎便を、先に述べた表4の方法で、組織化学的に検討した結果、胎便にも写真9の如く、著明な fibrin 分解能が認められた。

#### B) 胎便中の蛋白分解酵素の抽出

そこで、この蛋白分解酵素を胎便から抽出した。抽出する step は、先に述べた変性羊水から抽出した step (表6) と同じ方法で行つた。その結果、Sephadex G-100 column chromatography に apply した際には、peak A の終りの方の fraction に、蛋白分解酵素の分画が溶出され (図7), この分画は凝固亢進作用を有していた。この分画をさらに DEAE column chromatography に apply すると、0.1M phosphate buffer+1M NaCl の分画に凝固亢進性蛋白分解酵素が溶出された (図8)。これを D I S C 電気泳動にかけると、2本の band となつた。

図7 Gel-filtration of Crude Protease in Meconium on Sephadex G-100

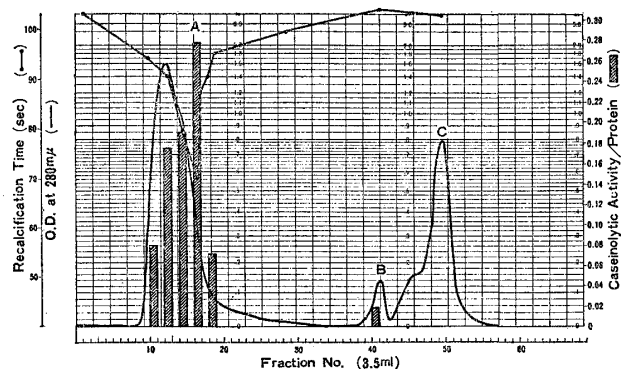
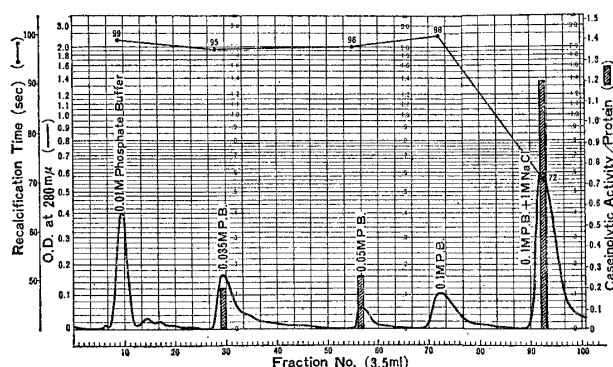


図8 DEAE Column Chromatography of the Fraction A (Meconium)



ここで溶出された蛋白分解酵素の分子量は約35.4万(至適pH 7.4)であり(図5, 6)変性羊水から抽出された蛋白分解酵素の分子量(5.05万)よりかなり大きな分子量であることが分つた。

#### C) 胎便中の蛋白分解酵素の生物学的作用

血液凝固亢進作用, 蛋白分解作用については, 上記の通りである。その他の作用としては, 血小板凝集作用が著明に認められ, trypsin 同様, 血小板破壊→A.D.P. 放出→凝集を起すものと推察された。血管透過性をみた実験では, 多核白血球が血管内皮に sticking し, さらに血管壁を通り抜け(写真10), 次いで組織へ向つて遊走(写真11)する像が著明に認められた。この事から, 胎便が羊膜に附着した際の白血球浸潤の機序が明らかにされた。又胎便附着羊膜が脆弱になる原因が, 胎便中に存在する蛋白分解能によることが推察された。

#### D) 胎便の血中流入に対する defence mechanism

胎便には, 著明な蛋白分解能が認められた。この胎便中の酵素が, 羊膜などに tissue injury を与え, 羊水栓塞症が発生し易い場を作ると考えられる。しかし, 実際には羊水栓塞症は, むしろ稀な疾患であることから, 生体には, その防禦機構があると想像される。そこで trypsin の inhibitor である  $\alpha_1$ -antitrypsin を選んで, これが羊膜, 羊水, 血中にどれだけ存在するかを検討した。羊膜細胞については, 蛍光抗体法を用い測定したが, 写真12の如く, 多量の  $\alpha_1$ -antitrypsin が存在していた。羊水中には50mg/dl, 血中には約 300mg/dlと多量に含まれていた。(本実験の詳細については共同研究者蔡の論文を参照されたい。)

#### V 総括並びに結語

産科ショック, 中でも血管内血液凝固症候群を伴うショックは, 稀な疾患であると同時に, 特定の産科疾患に結びついて発生している。このような臨床的事実に立脚して, 本症の成因を明らかにせんと, 本実験を行なった。

従来の成因論では, この特異的臨床像を解明し得てい

ない。血管内血液凝固症候群が発生する機序を解明するためには, この限られた産科疾患の共通点, 特質が考慮されねばならない。そこで, 著者は発生報告例を再検討し, 発生した症例の持つ共通点が 1) 子宮内圧の病的上昇, 2) 子宮内組織変性, 又は感染, であると推論し, この2つの条件が本症候群を引き起すかどうかを実験的に検討した。その結果,

1. 子宮内圧が病的に上昇すると, 羊水中の凝固亢進物質が血中へ入り易い場が作られる。これを実験的に証明した。臨床的には, ラミナリア挿入, リバノール・ブジー, 羊膜腔内薬液注入, 胎盤早期剝離の際の子宮内出血などが, 子宮内圧病的上昇の原因となる。

2. 子宮内組織変性が起ると, 血管内血液凝固が発生し易くなると推論出来た。即ち, 子宮内組織変性が起ると, 子宮内変性細胞から, 分子量50,500(至適pH 7.2)の蛋白分解酵素が遊出し, この蛋白分解酵素は同時に血液凝固亢進作用, 血小板凝集作用などの作用を有していて, 血管内血液凝固発生の1つの trigger になっていると推論出来た。臨床的に子宮内組織変性を来す疾患には, 子宮内胎児死亡, 胎盤早期剝離, 敗血症性流産, 子宮腔内薬物注入による人工妊娠中絶などがある。この事から, これら疾患に血管内血液凝固症候群が発生し易い機序が明らかとなつた。

3. 羊水栓塞症の成因に, 従来は羊水中の particulate matters など物理的因子による栓塞が重視されたが, 胎便中の蛋白分解酵素(分子量 354,000)も関与することを, 始めて明らかにした。この蛋白分解酵素は血液凝固亢進作用を有し, 血管内血液凝固発生の trigger になると共に, 羊膜細胞を破壊し, 血管透過性を亢める作用があり, 羊膜の脆弱化を来して, 血管内血液凝固発生の場を作る機序の1つになっていると推察した。

以上, 変性羊水, 胎便から凝固亢進性蛋白分解酵素を始めて見出し, これを抽出して, この酵素の血管内血液凝固発生に関与する病態生理学的意義を追求し, これによって, 産科ショック発生の臨床的特異性が明らかとなつた。

本研究をシンポジウムとして発表する機会を賜った, 日本産科婦人科学会々長明石勝英教授, 及び本シンポジウムを遂行するに当り多くの労をとられた座長品川信良教授, 並びに会員各位に厚く感謝致します。

本研究の成果は, 石塚直隆教授の御指導, 御鞭撻の賜物であると衷心から感謝の意を表すると共に, 川島吉良助教授, 加納泉講師の御教示, 並びに共同研究者諸氏の努力に深謝致します。

御鞭撻と御援助をいただいた名古屋大学医学部産婦人科学教室同窓会尚和会各位並びに友人各位に感謝致します。尚本研究費の一部は, 文部省科学研究費によつたことを付記し感謝致します。

# 寺尾論文附図(I)

写真1 正常羊水 (× 100)

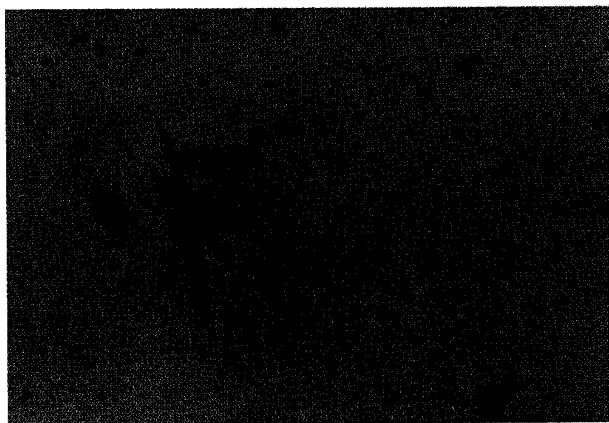


写真2 変性羊水 (×40)

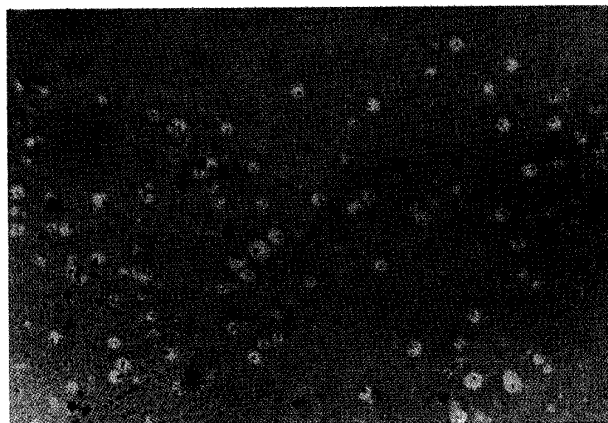


写真3 変性羊水 (× 100)



写真4 変性羊水 (× 400)



写真5 子宮静脈の腸詰様血栓



写真6 肺臓の血栓像



寺尾論文附图(Ⅱ)

写真7 DISC Electrophoresis

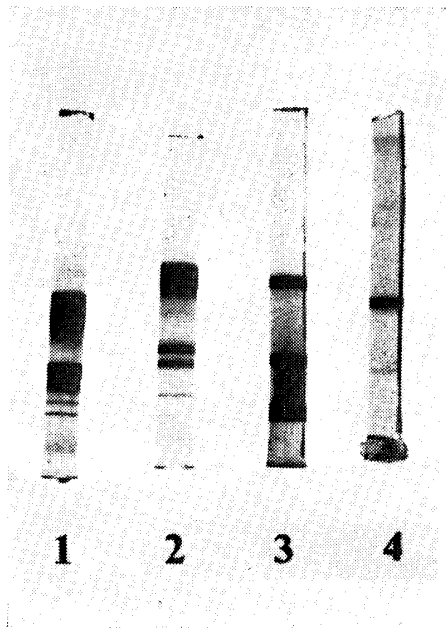


写真8 皮膚血管の血栓像 (× 100)

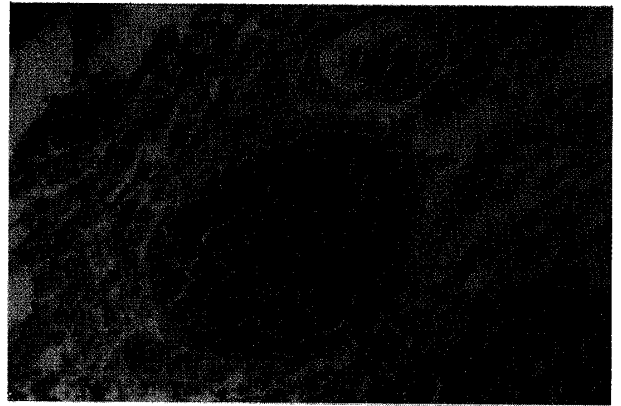


写真9 胎便による fibrin film の溶解像 (× 400)



写真10 多核白血球の血管内皮細胞への sticking 及び emigration (× 400)

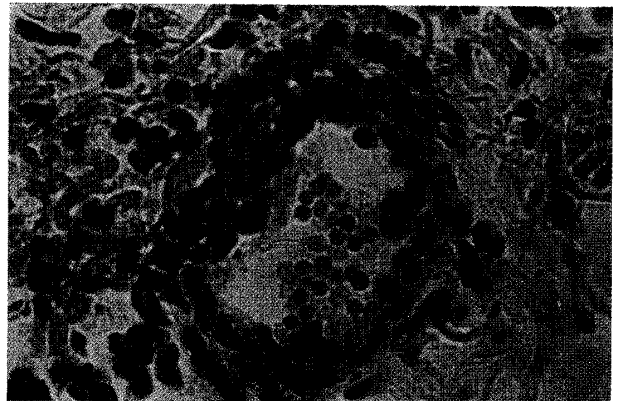


写真11 多核白血球の emigration 及び chemotaxis (× 400)



写真12 羊膜細胞の  $\alpha_1$ -antitrypsin (蛍光抗体法) (× 100)

