

産科・婦人科における血漿プレカリクレインの生理と病理

秋田大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 真木正博教授)

曾 我 賢 次

Physiological and Pathological Significance of Plasma
Prekallikrein in Obstetrics

Kenji SOGA

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Akita University, Akita

(Director: Prof. Masahiro Maki)

概要 産婦人科領域における血漿プレカリクレイン (以下 PPK と略す) を, 特異的合成基質 (S-2302) を用いて測定することにより, 妊娠, 分娩, 産褥, 妊娠中毒症, および DIC におけるキニン系の意義について検討し以下の結果を得た. (1) 妊娠すると PPK は増加し, 妊娠末期には正常非妊婦値 (100%) に比べ, 約 2 倍の $213.5 \pm 31.1\%$ (MEAN $\pm$ SD, $P < 0.001$) まで上昇した. しかし, 分娩が開始すると PPK は急下降し, 6 cm 開大で, $97.6 \pm 12.6\%$ (N.S.) 10cm 開大で $83.6 \pm 29.9\%$ ($P < 0.02$) 胎盤娩出直後では, $81.6 \pm 32.6\%$ ($P < 0.02$) と最低値を示した. その後, 24 時間目に $131.7 \pm 16.0\%$ ($P < 0.01$) とやや上昇し, 産褥第 4 日目に正常非妊婦レベルに回復した. 分娩時の PPK の低下は, PPK からカリクレインの転化 (以下 PK と略す) による消費性低下が考えられ, 活性化された PK がブラディキニンを生じ, (以下 BK と略す) その BK が直接に, または, プロスタグランディン (以下 PG と略す) を介して間接的に子宮収縮に関係しているのではないかと思われた. (2) 妊娠中毒症 29 例につき PPK を測定した. 36~39 週では, 正常妊婦値が $184.9 \pm 31.7\%$ (MEAN $\pm$ SD) であるのに対し, 軽症型中毒症では, $113.0 \pm 54.1\%$, 重症型中毒症では, $50.86 \pm 36.4\%$ と両者とも 0.1% の危険率で正常妊婦に比べ有意の低値を示した. このことは, 中毒症ではキニン産生亢進があり, 慢性 DIC 的状態であることを示すとともに, 早産の高頻度発生や浮腫の発現などに関係するのではないかと思われた. (3) DIC 16 例につき PPK を測定したところ, $24.31 \pm 12.27\%$ (MEAN $\pm$ SD) と正常非妊婦値に比べ 0.1% の危険率で有意の低値を示した. これは, DIC では凝固, 線溶系のみならずキニン系の異常亢進があることを示すもので, DIC におけるショック発現と密接な関係があることを示す事実といえる.

Synopsis Plasma kallikrein acts as a chemical mediator of microcirculation and as a contracting agent of smooth muscle by liberating bradykinin from high molecular weight kininogen. In addition, prekallikrein relates to coagulation process of blood. It is, therefore, a intriguing problem to know the behavior of prekallikrein in obstetrics, especially as to the mechanisms of labor, edema of toxemia and DIC. The following results were obtained:

1) Plasma prekallikrein determined by chromogenic tripeptide substrate was increased with advance of gestational ages, and reached maximum ($213.5 \pm 31.1\%$) at the term. At the beginning of labor, the prekallikrein level was suddenly decreased, and remained low during labor. Rapidly lowered plasma prekallikrein during labor seems to be result from consumption of prekallikrein due to conversion to kallikrein. The kallikrein probably relates to uterine contraction by forming bradykinin.

2) A lowered plasma prekallikrein level was observed in 29 cases of toxemia, especially in edema type. In toxemic cases, kallikrein may play an important role in producing edema by bradykinin.

3) In 16 cases of DIC, prekallikrein was significantly low ($p < 0.001$) especially in cases of endotoxic shock, suggesting consumption of prekallikrein as in other various coagulation fibrinolysis factors in DIC.

Key words: Plasma prekallikrein • Bradykinin • Pregnancy • DIC • Toxemia

緒 言

PPK は高分子キニノゲン (以下 HMW-KGN と略す) に作用し, BK を産生する. BK には平滑筋収縮作用があるので, PK は子宮収縮と関係するかもしれないということが考えられる. 一方, PPK は Fletcher 因子とも呼ばれ血液凝固系にも関与すること, さらに BK の異常産生によつて, 血管拡張, 血管透過性亢進, ショックなどがもたらされることが知られている. 以上のことから, 急性 DIC や, 慢性 DIC と考えられる妊娠中毒症の場合に, キニン産生系がなんらかの役割を果している可能性が考えられる. そこで, 本報ではまず初めに, キニン産生系の一因子である PPK の動態を探つてみたところ, 興味ある知見が得られたので, 以下に報告する.

研究対象および研究方法

対象: 正常妊婦 (Gestosis index = 0) 褥婦の合計188名, 妊娠中毒症 (Gestosis index ≥ 1) 29名, DIC 16名である. 採血: 肘静脈血よりディスポ注射器にて3.8%クエン酸ナトリウム: 全血液比が1: 9になるよう採血し, 25°C, 3,000rpm 10分間遠心し, 分離された血漿を PPK 測定用検体とした. 採血や保存には第 XII 因子の活性化に伴う PPK の活性化を防止するためガラス器具の使用を避けた.

PPK の測定法

測定の原理は血漿にセフォテストを加え, 第 XII 因子を活性型第 XII 因子とする. 活性型第 XII 因子は PPK を活性化し PK とする. この PK は発色基質 H-D-Pro-Phe-Arg-pNA, (S-2302) を水解し, p-nitroaniline (PNA) を遊離する. 遊離された pNA を405nm で Gilford 比色計を用い, rate assay することにより PPK 値を求めた.

測定方法: 測定は P. Friberger et al.⁹⁾ (AB-Kabi peptide research) の方法によつた. コントロールとして正常非妊婦人8名より採血した等量混合血漿を用いた. 標準曲線は0~150%までは直線であり, 150%をこえた場合は, 血漿を倍希釈して値を求め, 後で値を2倍し, PPK 値とした.

血漿総蛋白量測定

血漿蛋白測定計 (ERMA refracting meter) に

て正常妊婦137名, 重症型中毒症7名, 軽症型中毒症10名を測定した. (表4, 5, 図9)

結 果

1) 正常妊娠, 分娩, 産褥時における PPK の変化

妊娠, 分娩, 産褥時における PPK の変動は表1および図1に示した. 妊娠8—11週には2%の危険率で正常非妊婦値より有意な高値を示し, 妊娠16—19週以後(但し20—23週は $P < 0.01$)は, 0.1%の危険率で有意な上昇を示し, 以後, 陣痛発来まで上昇しつづけ, 妊娠末期には, 36—39週で $184.9 \pm 31.7\%$ (Mean $\pm$ SD) 40—44週では $213.5 \pm 31.1\%$ (Mean $\pm$ SD) と正常非妊婦に比べ約2倍にまで上昇した. ところが分娩が開始し子宮口が全開大となると, PPK は急下降し, $83.6 \pm 29.9\%$ (Mean $\pm$ SD $P < 0.02$) と有意の低値を示し, 非妊婦レベルとなり, 胎盤娩出直後は, $81.6 \pm 32.6\%$ (Mean $\pm$ SD, $P < 0.01$) と最低値を示した. その値も妊娠末期より有意差をもつ低値を示した ($P < 0.001$). その後, 24時間目には, $131.7 \pm 16.0\%$ ($P < 0.01$) とやや上昇し, 産褥4日目に正常非妊婦レベルに回復した.

2) 妊娠中毒症における PPK の変化

妊娠中毒症29例につき PPK を測定した. 図2, 図中の折れ線内は正常妊婦値 (Mean $\pm$ SD) を示しており, 白丸は日産婦分類の軽症型中毒症15例を, 2重丸は重症型中毒症14例の PPK 値を示した. 図中, 2重丸横の数値は Gestosis index を示した. 軽症型では正常範囲内のものも多いが, 重症型では, *印の1例を除いた他のすべての症例は, 正常範囲内より PPK 値は低値を示した. この*印の1例は, Gestosis index が8と高かつたが, 浮腫はなかつた例である. ちなみに, 重症例で浮腫の発現したものでは全例, 正常妊婦より低い PPK 値を示した. これを各週別に示したのが表2および図3である. 妊娠24—27週では正常妊婦の PPK 値が $168.4 \pm 29.3\%$ (Mean $\pm$ SD $P < 0.001$, $n = 11$) であるのに対し, 重症型中毒症 ($n = 2$) では, $88.5 \pm 1.5\%$ (Mean $\pm$ SD) と0.1%の危険率で有意の低値をみた. 28—31週では軽症型中毒症のみが1例のみで, これは正常妊婦レベルであつ

図1 正常妊娠, 分娩, 産褥時の血漿プレカリクレインの変化

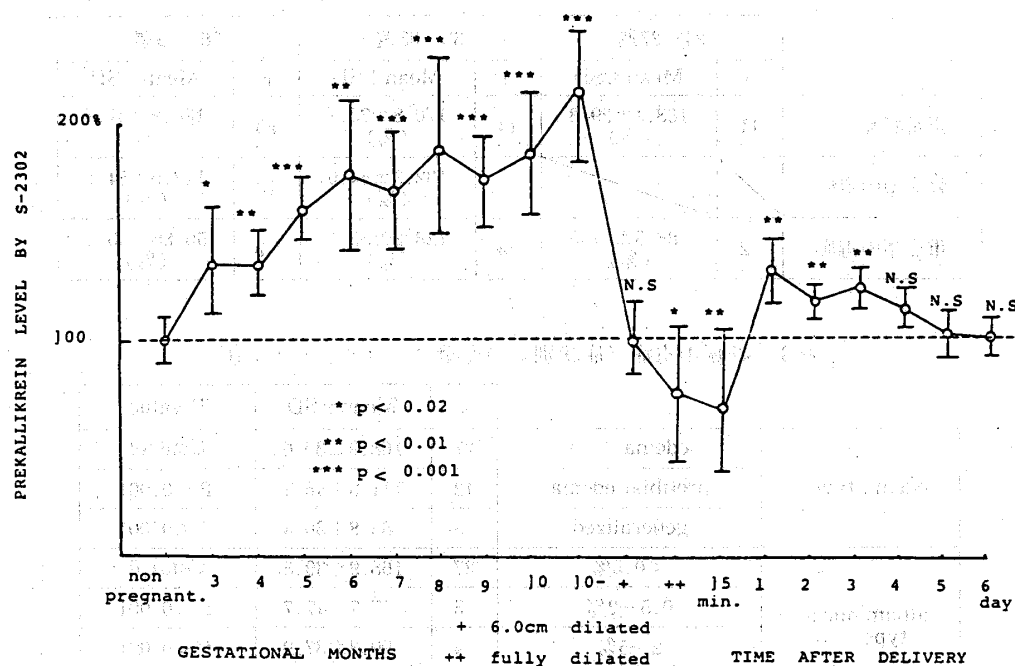
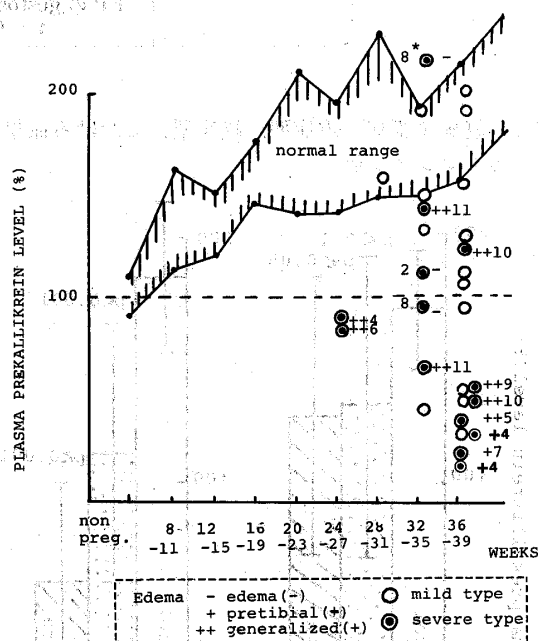


表1 正常妊娠, 分娩, 産褥における血漿プレカリクレイン値

妊娠週数	例数	血漿プレカリクレイン (%)	危険率 (P)
4—7	10	128.4±39.3	P<0.05
8—11	7	135.1±26.0	P<0.02
12—15	7	133.9±17.9	P<0.01
16—19	13	160.2±16.0	P<0.001
20—23	6	176.5±34.5	P<0.01
24—27	11	168.4±29.3	P<0.001
28—31	18	187.1±45.6	P<0.001
32—35	14	170.8±23.7	P<0.001
36—39	23	184.9±31.7	P<0.001
40—43	6	213.5±31.1	P<0.001
6 cm 開大	10	97.6±12.6	N.S
全開大	20	83.6±29.9	P<0.02
胎盤娩出直後	22	81.6±32.6	P<0.01
産褥 1 日目	6	131.7±16.0	P<0.01
2 日目	3	118.3±7.6	P<0.1
3 日目	5	126.6±9.6	P<0.01
4 日目	2	114.0±12.7	N.S
5 日目	2	104.5±16.3	N.S
6 日目	3	103.3±8.5	N.S

た。しかし妊娠32—35週では、正常妊婦値が $170.8 \pm 23.7\%$ (Mean±SD, $P < 0.001$, $n = 14$) に対し、軽症型中毒症は、 $132.3 \pm 54.0\%$ ($n = 4$, N.S) で有意差はないが、重症型では、 $128.2 \pm$

図2 妊娠中毒症(重症型, 軽症型)における血漿プレカリクレイン値



53.1% (Mean±SD, $n = 5$) と5%の危険率で有意ある低値を示した。さらに36—39週へ入ると、正常妊婦値が $184.9 \pm 31.7\%$ (Mean±SD, $n = 23$) であるのに対し、軽症型では $113.0 \pm 54.1\%$ (Mean±SD, $n = 10$) 重症型では $50.86 \pm 36.4\%$ (Mean±SD, $n = 7$) と両型とも0.1%の危険率で

表2 妊娠中毒症における血漿プレカリクレイン値

	24—27週		32—35週		36—39週	
	n	Mean±SD (%)	n	Mean±SD (%)	n	Mean±SD (%)
正常妊婦	11	168.4±29.3 (%)	14	170.8±23.7 (%)	23	184.9±31.7 (%)
軽症型中毒症	2	88.5±1.5 (%)	4	132.3±54.0 (%)	10	113.0±54.1 (%)
重症型中毒症			5	128.2±53.1 (%)	7	50.86±36.4 (%)

表3 妊娠中毒症（症状別）の血漿プレカリクレイン値

		n	Mean±SD	P value
edema type	edema (—)	27	168.9±39.6	Control
	pretibial edema	12	111.3±46.3	P<0.001
	generalized	9	86.8±36.4	P<0.001
albuminuria type	<0.5%	27	168.9±39.6	Control
	0.5—2%	3	77.7±47.7	P<0.001
	2—5%	4	99.3±37.9	P<0.001
	5—%	5	129.8±59.9	P<0.1 (N.S)
Hypertensive type (36—39W)	BP の gestosis index 0	27	184.9±31.7	Control
	BP の gestosis index 1~3	8	150.0±73.4	P<0.05
	BP の gestosis index 4~6	9	91.4±63.5	P<0.001

図3 妊娠中毒症（重症型，軽症型）における血漿プレカリクレイン値

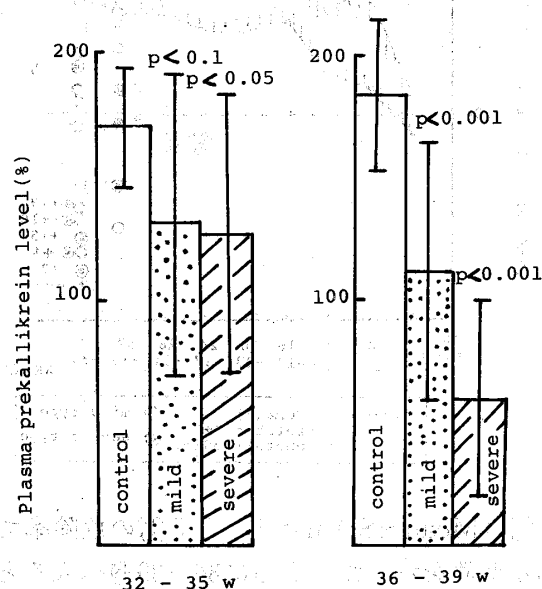
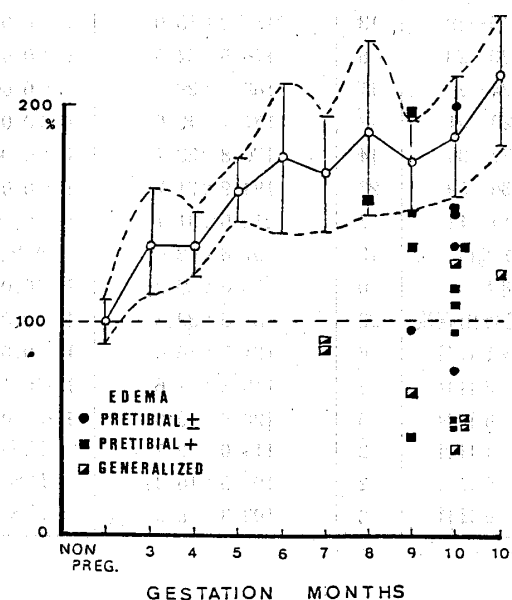


図4 妊娠中毒症（浮腫発現例）における血漿プレカリクレイン値



有意の低値を示した。次に妊娠中毒症の症状別に PPK 値を検討した。

(1) 浮腫型(図4)(図5)(表3)：妊娠中毒症の

うち浮腫を呈した19例につき PPK 値を検討すると、胫骨稜浮腫のみ11例(■)および全身浮腫8例(□)であつた。浮腫群では胫骨稜浮腫2例を

図5 妊娠中毒症(浮腫発現例)における血漿プレカリクレイン値

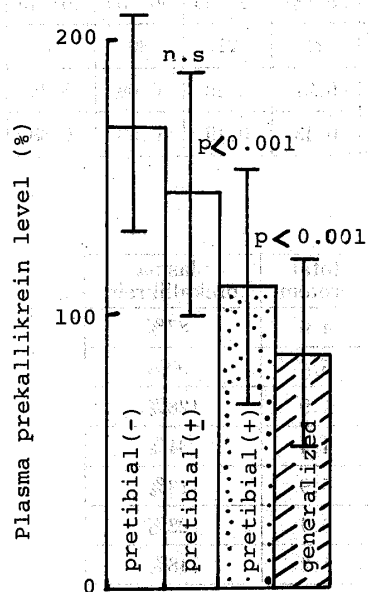
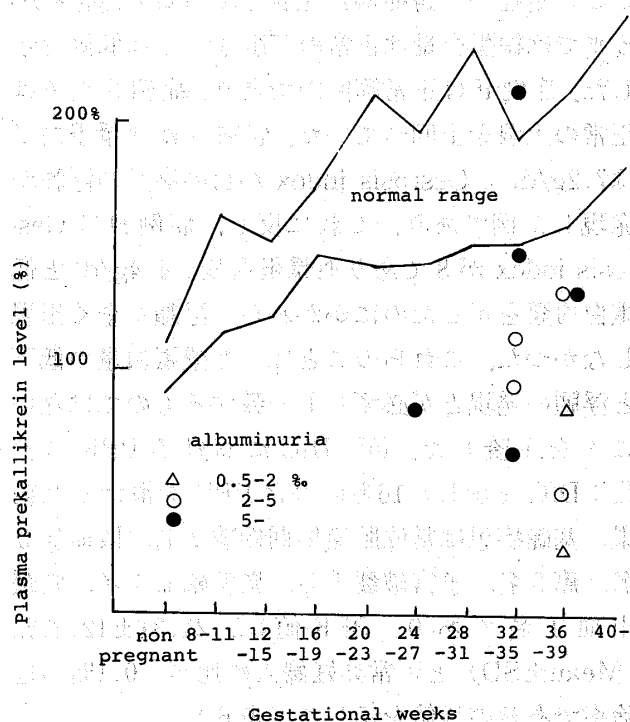


図6 妊娠中毒症(蛋白尿発現例)における血漿プレカリクレイン値



除き, PPK 値は正常妊婦に比べ低下傾向を示した。胫骨稜浮腫および全身性浮腫群では, 0.1%の危険率で正常妊婦より有意の低値を示した。(2)蛋白尿型: 妊娠中毒症のうち蛋白尿を呈した12例につき PPK 値を検討した(図6, 7, 表3)。図中の△印は尿蛋白0.5-2.0%, ○印は2-5%, ●印

図7 妊娠中毒症(蛋白尿発現例)における血漿プレカリクレイン値

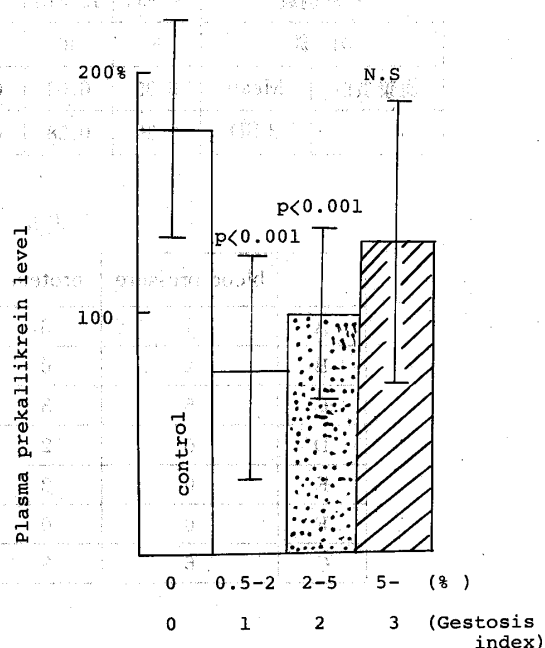
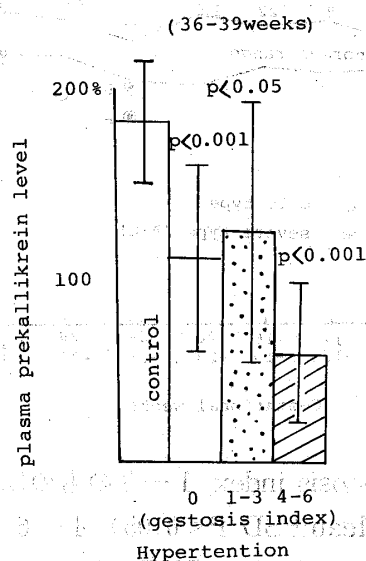


図8 妊娠中毒症(高血圧発現例)における血漿プレカリクレイン値



は5%以上を示した。例数が少なく傾向しかわからないが, 図7で示したごとく, 蛋白尿の程度が強くなる程かえって PPK 値は高くなり, 蛋白尿が高度であれば低値を示すものではなかつた。(3)高血圧型: 中毒症例のうち, 妊娠36-39週で高血圧を伴った17例につき, 高血圧の重症度別に PPK を検討した(図8, 表3)。正常妊婦(Gestosis index=0)は, $184.9 \pm 31.7\%$ であるのに対し,

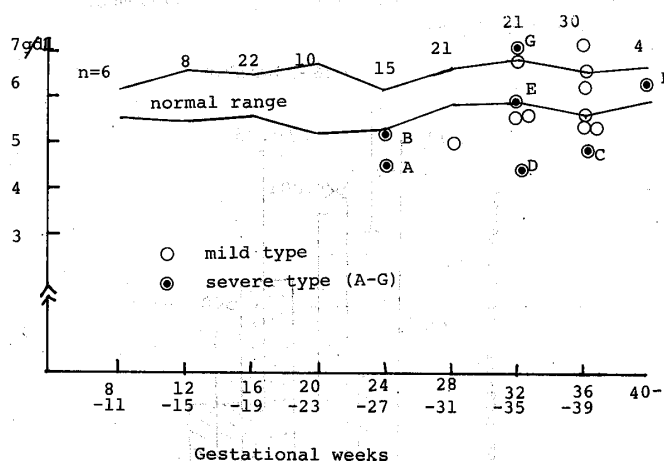
表4 正常妊婦の血漿蛋白量 (g/dl)

妊娠週数		8—11	12—15	16—19	20—23	24—27	28—31	32—35	36—39	40—43
例数		6	8	22	10	15	21	21	30	4
血漿蛋白	Mean	5.95	6.03	6.08	6.01	5.87	6.27	6.38	6.08	6.35
	±SD	0.30	0.58	0.49	0.82	0.50	0.43	0.49	0.53	0.38

表5 重症型中毒症の内訳

	blood pressure	protein	edema	gestosis index	total protein	plasma prekallikrein
A	1	3	2	6	4.6	87%
B	2	0	2	4	5.4	90%
C	5	3	2	10	4.9	128%
D	6	2	0	8	4.4	94%
E	0	2	0	2	5.9	113%
F	0	0	2	2	6.4	122%
G	6	3	2	11	7.2	148%

図9 正常妊娠と妊娠症中毒症における血漿総蛋白量 (g/dl)



血圧の Gestosis index 1—3 のものは、 $150.0 \pm 73.4\%$ (Mean $\pm$ SD $P < 0.05$) 4—6 のものは $91.4 \pm 63.5\%$ (Mean $\pm$ SD $P < 0.001$) と正常妊婦に比べ、有意の低値を示した。以上より、妊娠中毒症では正常妊婦に比べ、PPK 値が、重症度の強く、しかも浮腫や高血圧の高度の例に低値を示すことが判った。(4) 正常妊婦、中毒症妊婦の血漿蛋白について、血漿膠質滲透圧の低下による浮腫発現と、中毒症妊婦における浮腫発現の関連をみるため、正常妊婦137名、軽症型中毒症10名、重症型中毒症7名、(A-G)につき血漿総蛋白量を測定した(表4, 5, 図9)。正常妊婦値を折れ線で示し、

白丸を軽症型、2重丸は重症型中毒症を示した。ここで重症型中毒症例に注目してみると、症例A-Eまでは総蛋白量は正常の下限ないしは低値を示した。症例Fは正常範囲内であり、症例Gのみは正常の上限を上回っていた。症例Gは血漿蛋白量は7.2g/dlで Gestosis index が11の高度の浮腫が発現した例であり、これに反し、症例Dは Gestosis index が8であり血漿蛋白量が4.4g/dlと低蛋白血漿を示したのにかわらず浮腫が全く出現しなかつた。これらのことは、血漿蛋白量の低下と浮腫の発現とが必ずしも一致するものではないことを示唆した。(5) DICにおけるPPKの変化：DICを示した16名につきPPKを測定した結果、基礎疾患は常位胎盤早期剝離7名、敗血症3名、癌3名、子宮破裂1名、異型輸血1名、弛緩出血1名であり、PPK値は、 $24.31 \pm 12.27\%$ (Mean $\pm$ SD) と正常非妊婦人に比べ、0.1%の危険率で有意の低値を示した(表6)。

考 案

1. 正常妊娠、分娩、産褥期におけるPPKの意義

正常妊娠時のPPKの動態に関しては、Marcel et al.¹⁰⁾、野呂ら¹¹⁾の報告があり、妊娠するとPPKは増加するといわれている。しかしながら、測定法としてTAME (Tosyl-L-argynyl-methyl-

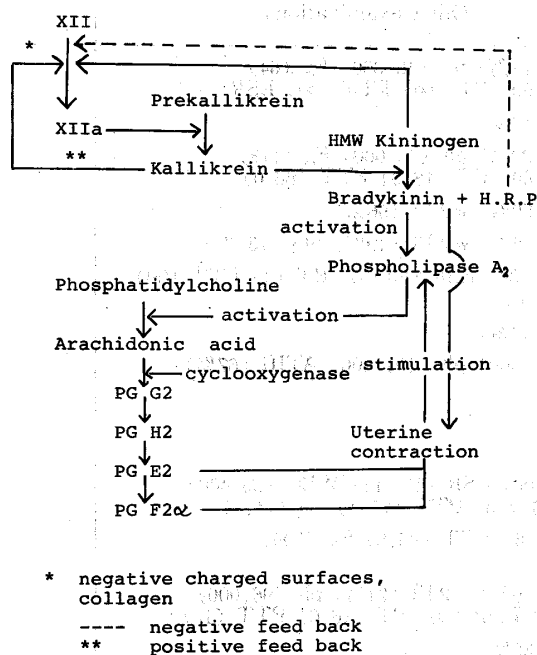
表 6 DIC の基礎疾患および検査所見

name	basic disease	plasma prekallikrein	Other examinations
no. 1	abruptio placenta	19%	ATIII (17%) plt (45,300) Fg (64) FDP (160) PT (∞) PTT (∞) ESR (8,12)
2	do	27%	ATIII (17%)
3	do	25%	ATIII (29%) plt (66,000) Fg (178) FDP (160) PT (18.0) PTT (88.0)
4	do	34%	ATIII (60%) α2 PI (56%)
5	do	36%	ATIII (72%) α2 PI (49%) plg (135%)
6	do	6%	plt (92,100) ESR (30—6) BT (4) PTT (90) PT (11.0)
7	do	40%	ATIII (50%)
8	atonic bleeding	50%	FDR (2,560) plt (191,000) ATIII (67%)
9	sepsis	21%	
10	do	10%	
11	do	8%	BT (7.00) ESR (1—15) WBC (36,400) plt (201,700) PTT (71.4) PT (14.1)
12	vulva cancer sepsis	23%	PT (14.8) PTT (95.8) Fg (300)
13	ovarian cancer	20%	ATIII (40%) α2 PI (24%) plt (96,000) Fg (40) FDP (80) PT (16.6) PTT (127)
14	do	13%	ATIII (25%)
15	uterine rupture amnion embolism	35%	ATIII (14%) plt (30,000) Fg (20) FDP (160) PT (∞) PTT (∞) PT (16%)
16	missmatched transfusion	22%	ATIII (63%) plt (120,000) Fg (125) FDP (40) PT (15) PTT (42)
n = 16	24.31 ± 12.27 (MEAN ± SD)	** Fg=fibrinogen (mg/dl) FDP=fibrin and fibrinogen degradation products (μg/ml) PT, PTT (sec) BT=bleeding time (min) ESR=erythrocyte sedimentation rate	

ester) を用いているため、PK 以外の血中セリンプロテアーゼ、例えばトロンビンやプラスミンでも分解されるので、PK に特異的な測定法とはいえない点がある。そこで私たちは PK に特異的な発色基質 (S-2302, Kabi diagnostica) を使用し、妊娠、分娩、産褥にかけ、PPK を測定してみた。その結果、PPK は妊娠経過と共にその増量がみられたが、陣痛開始とともに急下降することがわかった。分娩時における PPK の下降は、分娩時に PPK が活性化され、PK となり、次いで血中の阻止物質と結合し、網内系で処理され、消費された結果と思われる。活性型の PK はその基質である HMW-KGN に作用して BK を産生する機序も同時に働いていることは想像にかたくない。PK の基質である kininogen は、分娩時に妊娠時高値を示した kininogen が低下するとの報告はこれを

裏づける⁷⁾¹¹⁾⁶⁾。さらに、Whalley, E.T. et al.¹⁵⁾, Senior, J. et al.¹³⁾によれば、PK 阻害剤であるアプロチニンを妊娠ラットへ静注したところ生食を注入したものに比べ有意に分娩時間が延長したとの報告があり、PPK が分娩の発来機序に関与することを裏づける。また PGF_{2α} の代謝産物である 13,14-dihydro-15-keto-PGF_{2α} が分娩開始後、子宮口開大とともに増加し、陣痛中は10—30倍となり、分娩後1時間で20—75%まで減少したとの報告や⁹⁾、分娩時13, 14-dihydro-15-keto-PGF_{2α} の増加がみられ、産褥3—4日目でもとのレベルに回復した⁶⁾ということは、PPK が最も減少するころ、PGF_{2α} が最高レベルとなり、PPK が低値から回復して上昇するところに一致して、PGF_{2α} も正常値にもどってくるという関係がみられる。一方、BK を非感作肺にかん流すると、PGF_{2α} が産生さ

図10 カリクレインーキニンープロスタグランディンによる子宮収縮機序



れ¹²⁾一方 phospholipase A_2 の活性化を阻止する mepacrine で前処置すると、 $PGF_{2\alpha}$ の産生がみられない¹⁴⁾という報告から考えてみると、BKは phospholipase A_2 を介してPG産生に関与しているという図10のような模式が考えられる。つまり、何らかの原因でPPKが活性化されると、これらが血漿中のHMW-KGNに作用し、BKを産生する。BKは子宮筋に作用し、これを収縮させる作用がある。さらに、BKにより phospholipase A_2 が活性化される。phospholipase A_2 は磷脂質から $PGF_{2\alpha}$ の前駆物質であるアラキドン酸を遊離させ、アラキドン酸は cyclooxygenase の作用で PGG_2 となり、PG endoperoxide synthetase により、さらに PGH_2 となつた後、最終的には PGE_2 および $PGF_{2\alpha}$ へと合成される。 PGE_2 および $PGF_{2\alpha}$ には規則的に子宮を収縮させる作用があり、これにより陣痛がおこる。従来、陣痛の発来には、oxytocin および $PGF_{2\alpha}$ が主役を果たすと考えられていたが、キニン産生系を介する新たな分娩発来機序を加えなければならない可能性がでてきた。しかしながら、分娩時のPPKの低下が第XII因子を介するものかどうかは、産婦の多くがDICへ進展しないこと、さらに Saidi, P. et al.¹⁷⁾が報

告しているように、第XII因子欠乏症の分娩は普通と変わりなかつたということなどから考えると、第XII因子を介さないPPKの活性化機序の存在も考慮に入れておかなければならない。

2. 妊娠中毒症におけるPPKの意義

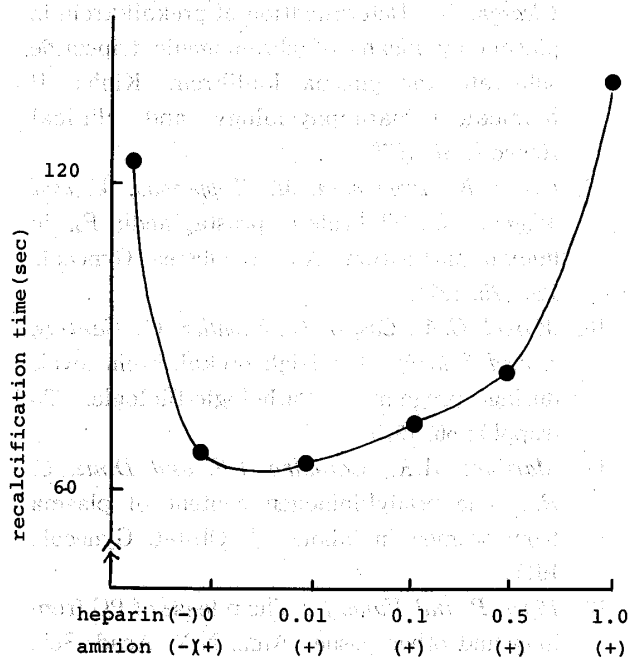
中毒症例につきPPKを測定したところ、重症型では正常妊婦に比べ有意な低値を示した。さらに、浮腫発現例、高血圧発現例、蛋白尿発現例を各々、重症度別に比べてみると、浮腫陽性のもの、および高血圧高度群に浮腫を合併しているものは、PPKの有意な低値がみられた。蛋白尿に関しては、蛋白尿が高度になればPPKは低値をとるというものではなかつた。これらをPPKと結びつけて考えると、浮腫発現には重症度はさることながら、PPKの活性化によるBK産生の亢進が毛細血管の透過性を高め、浮腫発現の一要因をなしていると思われた。また図9、表4、5で正常妊婦および中毒症で血漿蛋白を測定した結果、重症例で血漿総蛋白が高いのに浮腫が発現した例や、逆に、かなり血漿蛋白が低いのに浮腫が発現しなかつた例があることは、血漿蛋白低下に基づく膠質滲透圧低下ということ以外の因子、たとえばBKなどの関与も示唆される。蛋白尿が高度になればかえってPPKは正常妊婦値に近くなる傾向にあり、PPKの濃度と蛋白尿とは無関係と思えた。高血圧に関しては、重症度と比例してPPKは低下しており、浮腫を合併していたものにとくに強いPPKの低値がみられた。現在までに中毒症浮腫の発現に関しては、次のような考え方がある。すなわち、①アルドステロン、エストロゲンの分泌亢進により尿細管のNaおよび水分の再吸収が亢進し、そのため間質内に水分が貯留する。②妊娠子宮の増大により、下肢静脈圧の上昇がおこり、間質内へ水分が貯留する。③血漿蛋白の低下に伴い、膠質滲透圧が亢進し、間質内水分貯留が生ずる、などである。しかし以上のような説明だけでは妊娠中毒症のすべてを説明することはできない。私たちの中毒症例でのPPKの検討結果では、PKの活性亢進にともなうBK産生が毛細血管の透過性を高め、浮腫発現を助長させるという考え方も加えられるべきかと思われた。また、妊娠中

毒症が慢性 DIC であるという観点からすると、PPK の低下は、DIC における凝固、線溶因子と同様な動態を示すものとして理解できる。

3. DIC における PPK の意義

DIC では PPK は $24.31 \pm 12.27\%$ (Mean $\pm$ SD) と正常非妊婦 (100%) と 0.1% の危険率で有意の低値を示した。基礎疾患は、常位胎盤早期剥離が 7 例、敗血症 3 例、癌 3 例、子宮破裂 + 羊水栓塞 1 例、異型輸血 1 例、弛緩出血 1 例であった。常位胎盤早期剥離では、剥離部の胎盤絨毛などの組織トロンボプラスチンが血管内へ混入したり、血腫部分の血球破壊により、凝固促進物質であるリン脂質、血清成分が母体血中へ流入することで DIC が起こると思われた。常位胎盤早期剥離の場合は、とくに非常に凝固障害が強く、同時に線溶、キニン障害があるので、迅速に病態を把握し、DIC の原因を除き、病態にそくした治療をおこなうことが肝心である。敗血症例は全例、人工妊娠中絶、ラミナリナ使用後におこつたものである。全例、大腸菌が原因であり、これらのもつエンドトキシンは血管内皮細胞を障害し、collagen を露出させるため、第 XII 因子が活性化され、PPK も活性化され PPK は消費性に低下してくる。癌による DIC では、卵巣癌 2 例、外陰癌 1 例である。癌組織は非常に組織トロンボプラスチン活性に富むため、これらが破壊され血中へ入ると、DIC が除々に進行することになる。癌の場合は経過が長く、急な変化はみられないが、いままで亢進していた血沈が急に遅延してくる場合には、疑診をおき、凝固、線溶、キニン系の測定が必要となる。不適合輸血では、血管内容血に伴い、凝固促進物質が流出し、血管内凝固がおこる。我々は溶血検体の PPK への影響をみたところ、溶血検体では PPK が活性化され 2 次的に PPK が低下してくることを確かめた⁴⁾⁵⁾。子宮破裂に伴う羊水栓塞合併例では、子宮破裂による出血が、ショックを助長し、DIC へと進展させることも一要因であろう。しかし羊水はそれ自体が強い組織トロンボプラスチンであり、図 11 で示すごとく、羊水添加で再加 Ca 時間は著明に短縮し、Heparin 投与で改善される。ゆえに羊水の血管内流入による血管内凝固が主原

図 11 人羊水のトロンボプラスチン様作用 (recalcification time は羊水添加で短縮し、ヘパリン添加で改善される)



因と考えられる。以上 DIC には本来の凝固、線溶系の活性化以外に、キニン系亢進もあるため、キニン系亢進によるショック助長性を阻止する方法も考えていかねばならないと思われた。

稿を終るに臨み、直接御指導、御校閲を賜った恩師、真木正博教授に深謝し、御礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は、第 31 回日本産科婦人科学会学術講演会 (1979. 4 東京)、第 4 回産科婦人科血液研究会 (1979. 7 岐阜) にて発表した。

文 献

1. 野呂秀逸, 永山正剛: 産科領域における Kallikrein 系の検討. 日産婦誌, 29: 1771, 1977.
2. 真木正博: DIC の急性型および慢性型の診断基準 (案). 臨床病理, 32: 37, 1978.
3. 真木正博: ショック時における血液の非凝固性とプレカリクレインの意義. 日血誌, 40: 764, 1977.
4. 真木正博, 曾我賢次: DIC とキニン産生系. 血液と脈管, 10: 98, 1979.
5. 真木正博, 曾我賢次: 血液カリクレイン, その測定と DIC との関連について. J. Med. Enzymol., 3: 4, 1978.
6. 安永洗彦: 経時的動態分析からみた $\text{PGF}_{2\alpha}$ の分娩, 産褥の子宮収縮に対する関与. 日産婦誌, 29: 10, 1977.
7. Armstrong, D., Keele, C.A. and Stewart, J.W.: Observations on the formation of kinins in

- human plasma collected during labour. Proceedings of the Physiological, 20.
8. *Friberger, P., Erikson, E., Gustafsson, S. and Cleason, G.* : Determination of prekallikrein in plasma by means of chromogenic tripeptide substrate for plasma kallikrein. Kinins II biomedical pathophysiology and clinical Aspects, 67, 1979.
 9. *Green, K., Bygdeman, M., Toppozada, M. and Wigvist, N.* : The role of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in human parturition. Am. J. Obstet. Gynecol., 120 : 25, 1974.
 10. *Marcel, G.A., Casper, C., Sabatier, C., Gantray, J. and Schirar, A.* : High prekallikrein levels during pregnancy. Pathologie-Biologie., 23 (suppl.) : 66, 1975.
 11. *Martinez, A.R., Caruálho, I.F. and Diniz, C. R.* : The bradykininogen content of plasma from women in labour., J. Obstet. Gynecol., 1011.
 12. *Piper, P. and Vane, J.* : The release of PG from lung and other tissue., Ann., N.Y. Acad. Sci., 180 : 363, 1971.
 13. *Senior, J. and Whalley, E.T.* : The influence of drugs on the kinin forming system in relation to pregnancy and parturition in the rat., J. Reprod. Fert., 47 : 319, 1976.
 14. *Vargaftig, B.B. and Hai, N.D.* : Selective inhibition by mepacrine of the release of 'rabbit aorta contracting substance' evoked by the administration of bradykinin. J. Pharm. Pharmacol., 24 : 159, 1972.
 15. *Whalley, E.T. and Riley, A.J.* : The kallikrein kinin system in pregnancy and parturition in rat. : Use of the kallikrein inhibitor aprotinin to prolong parturition., Proceedings of the Society for Endocrinology, 20.
 16. *Wiegerhausen, B., Pagelow, I. and Walter, H.* : Kininogen in fruchtwasser and Serum. Arch. Exp. Path. Pharmacol., 257 : 76, 1967.
 17. *Saidi, P., Siegelman, M. and Mitchel, V.B.* : Effect of factor XII deficiency on pregnancy and parturition., Thrombos. Haemostas, 41 : 523, 1979.

(特別掲載 No. 5124 昭57・7・9 受付)