

診 療

産科領域における血管内血液凝固障害

—血中 fibrinogen, fibrin monomer, FDP の簡易測定法—

熊本大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 前山昌男教授)

本原 信幸 八木 剛志 稲生 英俊

中山 道男 前山 昌男

緒 言

産科領域においては妊娠, 分娩, 産褥という一連の経過に伴った母体における凝固線溶系の著明な変動が認められる. すなわち正常妊娠では凝固因子の増加に伴う凝固系の亢進及び plasmin inhibitor 等の増加によると思われる線溶系の抑制を認める.

本研究は凝固系の状態を知る目的で妊娠時の血中 fibrinogen 及び fibrin monomer 測定を, また線溶系の状態を知る目的で血中 fibrinogen/fibrin degradation products (FDP) の簡易測定法を行い, 凝固線溶系の状態を検討した.

研究方法

(i) 研究対象

1974年11月より1975年12月までの期間, 熊本大学医学部附属病院産科外来及び入院患者を対象とした.

(ii) 測定方法

a) 標本採取

血中 fibrinogen, fibrin monomer 測定の plasma は $\frac{1}{10}$ 量の 3.8%クエン酸ナトリウムを加え採血後遠沈 (3,000rpm, 10min.) した. また血中 FDP 測定用 serum は被検血 1 ml につき抗 plasmin 剤 1 滴を添加し室温に 1 時間放置後遠沈 (3,000 rpm, 10min.) して serum を得た.

b) 血中 fibrinogen 測定法

1971年, 飯島らにより報告された方法, すなわち fibrinogen が 56°C で特異的に白濁する事を応用した比濁法を用いた. その測定法は被検 plasma 0.1ml に 0.9% NACI (add. 0.5% EDTA) 3 ml

を加え 56°C , 10分間加熱後 660nm にて吸光度分析を行った. また standard fibrinogen として KABI 社製の human fibrinogen を用いた. またこの測定法をさらに簡略化するため肉眼的比色を試みた. さらに Tyrosine 法により fibrinogen を測定し加熱比濁法との比較検討を行った.

c) fibrin monomer 測定法

1965年 Kowalski によつて開発された plasma protamine paracoagulation test を用いた. これは plasma 中に fibrin monomer または FDP が存在する時, 硫酸 protamine を加える事によつて fibrin strand または gelation を形成する事を応用したものである. その測定法は plasma 1 ml に 1%硫酸 protamine 0.1ml を加え 37°C , 10分間 incubate 後生じた沈殿物を判定する方法であり clear or opalescent plasma を形成したものを 1+, coarse precipitate を形成したものを 2+, fibrin strand 形成を 3+, gel 形成を 4+とし, 3+, 4+すなわち fibrin strand 及び gel を形成したものを明らかな positive と判断した.

d) FDP 測定法

帝国臓器 KK により開発された FDP-L Kit を用いた. この測定法の原理は Latex 粒子に抗 human fibrinogen 抗体を感作させた試薬と被検体とをスライド板上で直接反応させ, 凝集反応を示す検体の希釈倍数によつて半定量する方法である.

成 績

a) 血中 fibrinogen 測定に関する検討

(i) Tyrosine 法との比較

24検体について比濁法と Tyrosine 法との測定値を比較検討したが、両法の測定値間の相関係数は 0.770 であり、かなりの相関を示した。

(ii) 肉眼的比色

加熱比濁法による fibrinogen 測定は 139 型 HITACHI UV-VIS Spectrophotometer を使用したが、さらに測定を簡便にするために肉眼的比色を試みた。図 1 は血中 fibrinogen 量 100mg/dl を 1+, 200mg/dl を 2+, 300mg/dl を 3+, 400 mg/dl を 4+ とし妊婦血漿について肉眼的比色と

図 1 Comparison with visual photometry and spectrophotometry

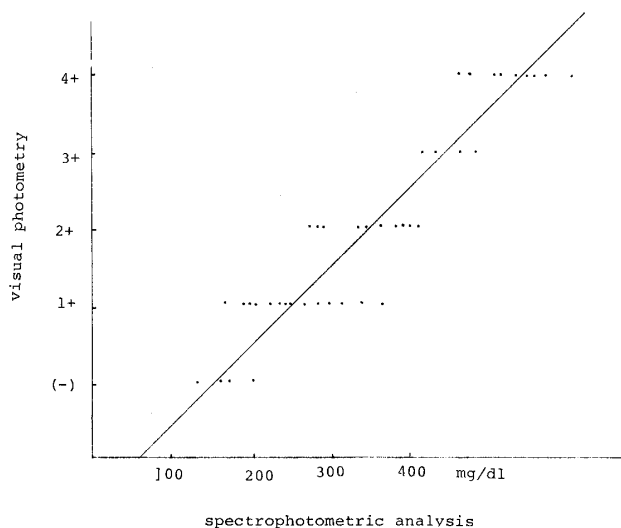
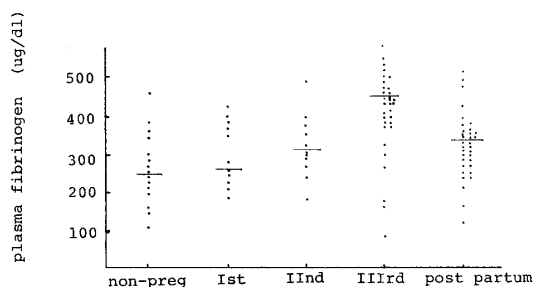


図 2 Change of fibrinogen during labor



吸光度分析による方法との比較を示したものであるが図に示す如く両法はかなりの相関を示した。

b) 妊娠中の血中 fibrinogen, fibrin monomer, FDP の変化

図 2 は非妊時、妊娠前、中、後期及び産褥期の

図 3 Change of fibrin monomer during pregnancy

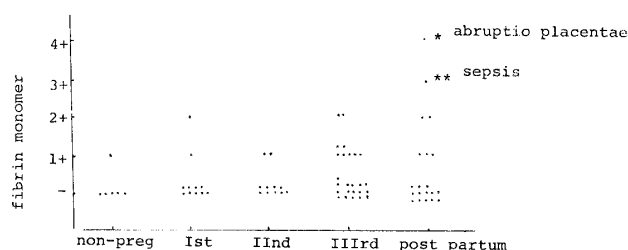
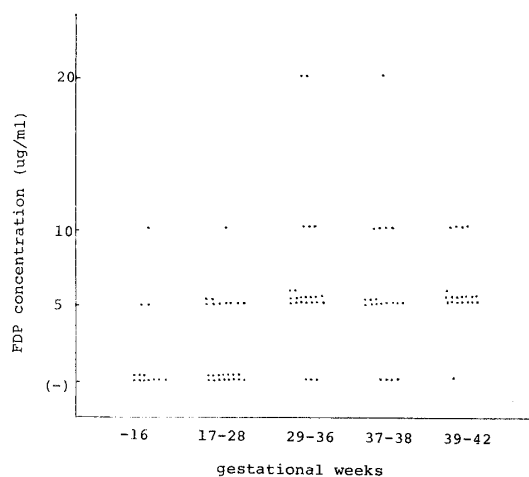


図 4 Serum FDP concentration in normal pregnancy



血中 fibrinogen の変動を示したものである。血中 fibrinogen 量は非妊時では 250mg/dl 前後であり妊娠時ではその中期より増加を認め妊娠末期では平均 450mg/dl と非妊時の約 2 倍の増加を認めた。

次に血中 fibrin monomer は図 3 に示す如く非妊時、妊娠全経過を通じて明らかな差を認めなかった。また fibrin strand または gelation を呈して明らかな positive と判定されたものは 73 例中、胎盤早期剥離及び敗血症で出血傾向を示した 2 例のみであつた。この事より個人差の大きい fibrinogen 量と比較して fibrin monomer は DIC の診断に対して非常に特異的であると思われた。

図 4 は線溶系の状態を知る目的で正常妊娠時の血中 FDP の半定量を行つたものであるが、妊娠中期より比較的高い値を示した。

c) 分娩時の血中 fibrinogen, fibrin monomer の変化

図 5 及び図 6 は分娩前後における血中 fibrino-

図5 Change of fibrinogen during labor

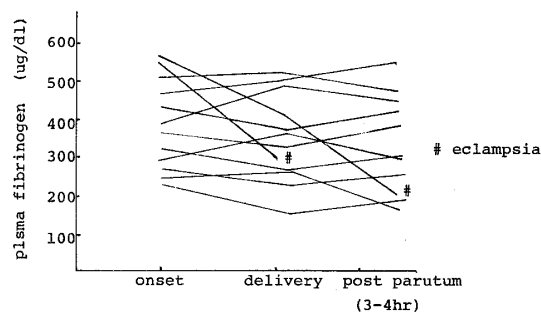
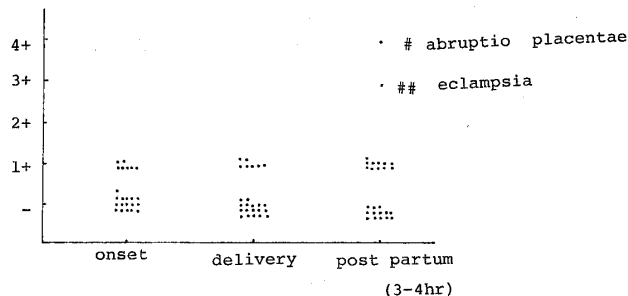


図6 Change of fibrin monomer during labor



gen 及び fibrin monomer の変動を示したものである。大部分の症例においては分娩前後を通じ血中 fibrinogen 及び fibrin monomer のいずれも変化を認めなかつたが子癇発作を起した2症例においては 150~200mg/dl 以上の著明な減少を示した。このことは凝固系の異常亢進による血管内での fibrinogen の大量消費がおこつたものと考えられる。

考 案

産科領域において disseminated intravascular coagulation (DIC) を惹起する基礎疾患は胎盤早期剝離、羊水栓塞、子宮内胎児死亡の長期稽留、敗血症性流産等がある。これらの基礎疾患の排除は白血病、その他の悪性腫瘍の末期等に比して比較的容易である。DIC の発現には DIC の trigger となる因子の性質と量および時間的要因が密接に関係する。そして trigger にさらされている時間が長ければ長いほど DIC は顕性なものとなつてくる(真木, 1975)。

本研究は凝固系の状態を知る目的で血中 fibrinogen および fibrin strand 測定を、また線溶系の状態を知る目的で血中 FDP の測定を行つた。これらの測定法はいずれも測定時間が短かく、かつ

簡便な方法であり緊急を要する産科出血に対して非常に有用な測定法であると思われた。特に産科疾患に伴つて発現する DIC は早期診断、早期治療が最も重要でありこのような意味からも今回行つた fibrinogen, fibrin monomer, FDP の測定法は応用価値の大きい方法の一つと考えられる。

血中 fibrinogen 測定に関しては従来から Tyrosine 法、免疫拡散法等がありその定量性には満足すべきものがあるが測定に際して特別の手技を要する事、また判定までに長時間を要するため早急な治療方針を決定することが困難であつた。今回行つた加熱比濁法による血中 fibrinogen 測定は簡便かつ短時間で測定が可能である。また本法による測定値の信頼性を得るため Tyrosine 法と本法による測定値の比較検討を行つたが充分満足すべき結果を得た。更に本測定法を簡便にするために吸光度分析と肉眼的比色とを比較検討したが図1に示したように両法はかなりの相関を示した。すなわち急を要する場合、光電比色計の設備がなくても血中 fibrinogen の推測は充分可能であると考えられた。

次に凝固系の状態を知る目的で fibrin monomer の測定を fibrinogen 測定と合わせ行つたが図3に示す如く明らかな陽性つまり fibrin strand または gelation を形成したものは胎盤早期剝離および敗血症で出血傾向を示し DIC と診断された2例のみであつた。この結果から fibrin monomer 測定は個人差の大きい fibrinogen 量と比較し DIC の診断に際してかなり特異的であると考えられた。

DIC の治療については trigger となる基礎疾患の排除が根本であることは当然であるが、その排除が困難あるいは不可能な場合は DIC そのものに対する加療が必要となつてくる。DIC に対する治療を大きく分類すると、まず新鮮血輸血、fibrinogen を中心とした補充療法、heparin で代表される抗凝固療法、さらに線溶亢進に対する抗 plasmin 療法が挙げられる。DIC の場合、凝固亢進期に引き続き2次的な生体防衛反応と考えられる線溶亢進が生じるが、このように刻々と変化

する状態をそのつど把握しそれに適応した治療を行うことは重要である。特に DIC に遭遇した場合、heparin 剤あるいは抗 plasmin 剤の取捨選択にはその時点における凝固亢進期あるいは線溶亢進期の診断把握が必要となってくる。すなわち DIC に対する抗凝固療法である heparin の使用は理論的には血管内血液凝固が目下起こりつつあるという状態、すなわち凝固亢進の時期において有効なのであつて、これに対し血管内血液凝固がすでに完成された状態、すなわち線溶亢進期においてはもはや heparin の使用は無効あるいはむしろ禁忌であると考えられる。したがつてこのような時期の治療には線溶亢進を抑制する抗 plasmin 剤の使用が必要となってくる。このようにあい相反する薬剤の使用選択は非常に困難であると思われるが血中 fibrinogen, fibrin monomer および FDP 測定を併せ行うことが現在 DIC が凝固亢進期にあるのか、あるいは線溶亢進期にあるかを判定するのに極めて有効であると思われる。

また fibrinogen 使用量については従来より 1 g の fibrinogen の使用によつて血中濃度を約 50mg/dl 上昇させることができるといわれている。DIC に対する fibrinogen 使用量については従来、諸家

によつて意見がまちまちであり実際には経験的に投与量を決定するのが現況であつた。そこで吾々が今回行つた fibrinogen 測定法を本症の経過に伴つて逐時的に頻回測定して fibrinogen 値を追跡することにより fibrinogen 投与量をより適確に知ることができるわけで、したがつて本法は fibrinogen 使用量の有力な指標になるものと考えられる。

結 論

今回行つた血中 fibrinogen, fibrin monomer, FDP の測定はいずれも簡易、迅速な測定法であり産科疾患に伴つておこる DIC の診断および治療に対して極めて有効な測定法であると思われる。

文 献

- 真木正博 (1975) : 日本臨床, 33, 3389.
 真木正博 (1975) : 血管内凝固症候群, 金原出版.
 永井生司, 金城盛吉, 広田清方, 村口喜代 (1973) :
 産科と婦人科, 40, 983.
 Louise, L.H. (1975) : J. Obst & Gynec. 45, 124.
 Niewiarowski, S. (1971) : J. Lab. Clin. Med. 77,
 665.
 Seman, A.J. (1970) : Arch Intern. Med. 125, 1016.
 (No. 4032 昭51・8・12受付)