

フィブリノーゲン-BBank の使用経験

国立渋川病院外科部長  
徳 沢 邦 輔

GOPP の血漿第 1 分割になるフィブリノーゲン-BBank を特に手術侵襲  
に関連して発生したフィブリノーゲン減少症に使用し、何等の副作用なく、  
何れも初期の目的を達したので略述する。

患 者	病 名	フィブリノーゲン -BBank 使用量	副 作 用
宮 ○ 武 ○	前 立 腺 癌	1g × 2	な し
林 ○ ○	胃 癌	1g × 2	な し
六 ○ 久 ○	パンチ氏症候群	1g × 3	な し
多 ○ 常 ○	肺 癌	1g × 2	な し
小 ○ 一 ○	脾 臓 切 除	1g × 1	な し
岩 ○ 夕 ○	脾 臓 切 除	1g × 1	な し
成 ○ 一 ○	胃 癌	1g × 2	な し
渡 ○ 三 ○	腸 切 除	1g × 2	な し
伊 ○ 貞 ○	直 腸 癌	1g × 1	な し
吉 ○ 新 ○	胃 癌	1g × 2	な し
後 ○ 寿 ○	胃 癌	1g × 2	な し
古 ○ 恵 ○	脾 臓 切 除	1g × 1	な し
外 ○ 圭 ○	肺 癌	1g × 2	な し
下 ○ 初 ○	前 立 腺 癌	1g × 1	な し
安 ○ 薫 ○	肺 切 除	1g × 3	な し
竹 ○ ツ ○	パンチ氏症候群	1g × 2	な し
阿 ○ 竜 ○	直 腸 癌	1g × 2	な し
西 ○ 新 ○	胃 癌	1g × 1	な し
須 ○ 良 ○	脾 臓 切 除	1g × 1	な し
佐 ○ 英 ○	肺 癌	1g × 3	な し
吉 ○ 榮 ○	肺 癌	1g × 2	な し
岸 ○ 敷 ○	直 腸 癌	1g × 2	な し

Handwritten mark or scribble

Faint handwritten notes or scribbles

副本

先天性無フィブリノーゲン血症

の一例

中央鉄道病院

小児科 土屋 与之  
臨床検査科 河合 忠

甲第196号証  
A

39

## 先天性無フィブリノーゲン血症 の一例

### 1.序:

先天性無フィブリノーゲン血症は血液凝固の最終段階に於て必須とされるフィブリノーゲンを欠如するといひ稀有なる先天的血清蛋白異常症であつて、1920年に Rabe & Salomon<sup>1)</sup> によつて其第1例が報告されて以来三十数例の報告がある。本邦に於ては森田、加々見<sup>2)</sup> (1957年)の報告を第1例として二、三の報告例を見るに過ぎない。

最近我々は本症の一例を継験し、日本ブラッドバンクの御好意によりフィブリノーゲンを試用する機会を得たので、茲に其概要を報告する。

### 2.症例:

患児は2年8ヶ月の女兒(体重12.0 Kg)生下時体重2970 gm、満期安産。母親は妊娠3ヶ月及び6ヶ月時流産の儀ありて、黄体ホルモン剤の注射を受けたことがある。乳児期の栄養法は人工栄養。

生後第6日目臍帯脱落時より臍帯出血が持続し、ビタミンK剤を投与するも止血せず。臍帯断端を縫合するも該部よりの出血持続し、貧血強度、虚脱状態となり輸血(30~50cc)を反覆施行されて後止血した。それ以外顕微な外力によつても容易に皮下出血を来し、下肢には青あざの絶えたことが殆んど無かつた。

1年2ヶ月時、右拇指先端を小さく切つて出血し、約3日間止血しなかつた。

2才時転んで後頭部を打ち高度な皮下血腫を生じたことがある。齒齦出血、鼻血、関節腔内出血の如きは無い。新様な出血性素質の存在にも拘らず、患児の一般状態は良好で、身体的並に精神的發育は尋常であつた。

家族歴に関しては特記すべき事を認めない。即ち両親は健康で血族結婚ではない。同胞2名。両親及び兄(6才)の出血時間並に凝固時間は総べて正常であつた。其他父系並に母系の親族に出血素因を有すると認められる者は存在しない。

既往歴：本疾患を除いては著症を極す。

現症：両側膝部及び左脛骨様に硬貨大の皮下出血斑を1~2ヶ認むるも、他に外観上異常なく、発育並に栄養状態は良好。胸部、心肺共に異常なく、腹部は平坦且つ柔軟、肝脾を触れず、リンパ腺の腫大なく、又血友病を思はしめる関節の変形も無い。口腔及び齒齦出血も認められない。

3. 検査所見：血液像 - Hb 15 gm/dl. 赤血球数  $5.4 \times 10^4$ , 白血球数 7,000  
白血球分類 0.2/0.0.5.28/68.2/0 Ht 37% 網状赤血球 8 % 血小枚数 (Fonic 法) 162,000. 赤沈値 (1時間) 1.5 Rumpel Ledde 現象 - 陰性, ツベルクリン反応 - 陰性, 血清ワ氏反応 - 陰性, 糞所見 - 異常なし, 糞便 - 寄生虫卵 (-) 潜血反応 (-). 胸部レ線所見及び心電図所見異常なし, 血液化学的検査所見 - GB 1057. GP 103.2, total serum protein 8.8 gm/dl, Viscosity 1.78 Na 147 mEq/L, K 5.3 mEq/L, Cl 98 mEq/L, Ca 5.4 mEq/L, Cephalin Cholesterol flocculation Test (-) Thymol turbidity tes 2. Serum Cholinesterase activity (Acholeat) 正常,

#### 4. 血液凝固学的検査所見

出血時間は Duke 法により 14 分。患者の血液は採血後室温および  $37^{\circ}\text{C}$  に 24~72 時間放置しても全く凝固しない。静脈穿刺部には皮下血腫を生じた。患者血漿を  $56^{\circ}\text{C}$  に加熱せるも凝固乃至絮状沈澱を生ぜず、更に 2.5% 塩化カルシウムを加えても絮状沈澱を生じない。患者血漿 1 ml に 10 単位のトロンピンを加えても全く凝固を起さない。Tiselius 装置による患者血漿の電気泳動分画に際してフィブリノーゲン分画を認めない。(図. 1 参照)

Cullen - Van Slyke 法により測定せる血漿フィブリノーゲン量は Zero. 患者血清 (患者血液を抗凝固剤を加える事なく  $37^{\circ}\text{C}$  に放置後遠沈) 1 ml を正常人血漿 1 ml に加え凝固時間を測定せる所 1.0 秒間で凝固を生ずる。簡便法 (Miale) により患者血漿中に Fibrinolysin の増加は認めない。

以上記述せる臨床所見其に諸検査成績に鑑み、本患児は Congenital afibrinogenemia なることが確認された。

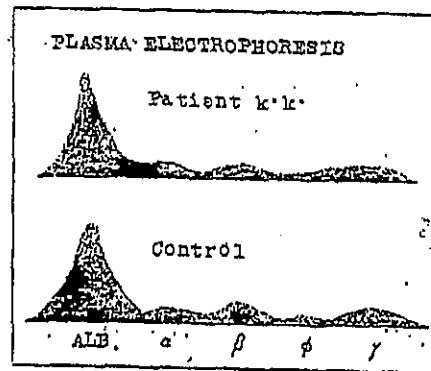


図 1

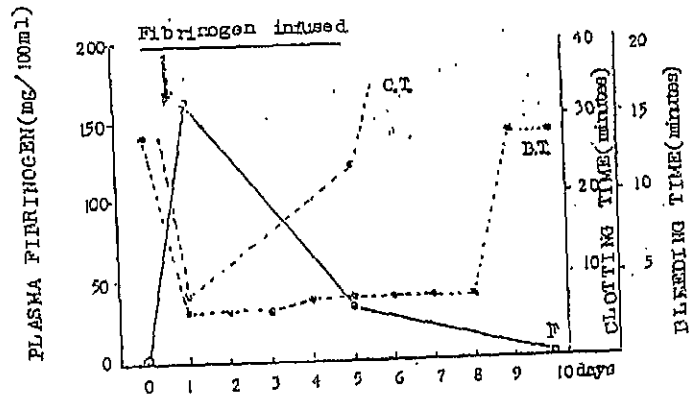


図 2

5. 先天性無フィブリンノーゲン血症に対するフィブリンノーゲン静注の効果

フィブリンノーゲンは体重当量80 mg、即ち960 mgを1時間50分に亘つて静脈内に持続点滴注入し、血中フィブリンノーゲン量及び出血時間並に凝固時間を測定して其推移を観察した。

図2に示す如く注入終了10分後に測定せる血中フィブリンノーゲン量は、 $161 \text{ mg} / 100 \text{ cc}$ に達した。之は正常値の $\frac{1}{2} - \frac{2}{3}$ に該当するものと見られる。同時に測定せる出血時間は3分30秒、凝固時間は9分で、共に正常化せることが認められた。

次に注入後第4日目に於ける血中フィブリンノーゲン量は $3.2 \text{ mg} / 100 \text{ cc}$ で既に最初の値の $\frac{1}{3}$ に低下して居り、出血時間は4分、凝固時間は2.4分である

あつたが、Clot formationは不完全にして部分的であつた。第9日目に於ては血中フィブリンノーゲン量は我々の用いた測定法に依つては測定し得ず、血液の凝固も起らず注入されたフィブリンノーゲンは略々完全に其血中より消失したものと認められた。出血時間は第7日目迄は4分であつたが、第8日目より1.4分に延長せるを認めた。尚第7日目の朝息児が転んで右膝をついたが、皮下出血斑の出現を来さなかつた。

フィブリンノーゲン注入による副作用と思はれるものは認められず、注入後今日迄約2ヶ月を経過するも肝炎の発現を認めない。

6. 考按並に結語

2年8ヶ月の女児に於ける先天性無フィブリンノーゲン血症例を報告した。

出生後止血困難な脳脊出血があり、皮下出血を来し易く、其血液は全く凝固せず、血中フィブリンノーゲンの完全な欠如を認めた。

本例に対するフィブリンノーゲンの注入(体重当量80 mg)は血中フィブリンノーゲン量を $161 \text{ mg} / 100 \text{ cc}$ に上昇せしめ、直ちに凝固時間及び出血時間の正常化をもたらし得た。血中フィブリンノーゲン量は以後漸減して第4日目には $3.2 \text{ mg} / 100 \text{ cc}$ 、第9日目にはZeroとなつた。

先天性無フィブリンノーゲン血症に於ける出血発現時の治療には、輸血又は血漿注射が行はれるが、近時日本ブラッド、バンクの技術陣によつて製品化されたフィブリンノーゲンは本症に適用するのに極めて合理的であり、Life savingな治療法を提供するものと考えらる。

調査に當り、本症例の研究に御懇篤な御指導を賜つた 東邦大学森田教授、東京医科大学福武教授、藤巻博士に深甚なる謝意を捧げると共に、フィブリンノー

ゲンを御提供下さつた日本ブラッド・バンクの御好意に感謝致します。

以上

(第14回東日本小児科学会発表予定)

参考文献

- 1 Rabe & Salomon : Dtsch. Arch. Klin. Med. 132.240.1920
- 2 H.Morita & M.Kagami : Acta Haematologica 17.315.1957.

43

11/11

11/11

11/11

11/11



正常位胎盤早期剝離に伴う低線維素原血症

(Fibrinogen 注射の奏効例)

百瀬和夫\* 平塚 肇\*\*  
池田文雄\*\* 内出洋道\*\*

正常位胎盤早期剝離に出血傾向を伴うことは、かなり古くから知られており、DeLee (1901) は子宮胎盤流血の患者の病像を“temporary hemophilia”と呼び、Willson (1922) は血中毒素を想定して、これを“hemorrhagin”と名づけた。Dieckmann (1936) は重症早剥患者10例中7例において血中 Fibrinogen 濃度が低く、うち3例では50mg %以下であることを認め、Moloney ら (1949) はこれに対して、Fraction I, 4.8g を用いて卓効をあげた。更に Weiner ら (1950) の広汎な臨床報告によって、早剥における血液凝固不全と Fibrinogen との関係はほぼ確立されるに至った。

我が国では1959年に田村らが Symposium を行なうて、この分野に注意を喚起したが、症例の発表は比較的少なく、若干の総説をみるにすぎない。私達は最近重症の早剥に出血傾向を合併した2例を経験し、1例には Fibrinogen を使用して好結果を得たので報告する。

症例報告

症例1 25才、2回妊娠、0回産。

家族歴 特記すべきことはない。

既往歴 初経14才、30日型正順、持続4日、経時障害はない。昭和36年23才で結婚、同年10月及び翌年2月、経済的理由により妊娠3カ月で人工中絶をうけた。

今回妊娠経過 最終月経は昭和37年7月25日より4日間、9月初旬から中旬にかけて軽い悪阻症状があり、胎動初覚は12月中旬で、分娩予定日は38年5月2日とされた。本院受診までは開業医で定期的に診察をうけ、浮腫、尿蛋白なく、血圧は120~126/70~80mmHg で特に異常はなかった。

現症経過 2月に入ってから下肢に浮腫が現われ、2月9日(妊娠第28週3日)午前10時頃より下腹部緊満感があり、胎動自覚なくなり、尿蛋白(卅)、血圧200/120mmHg といわれ、本院へ紹介されてきた。

入院時所見 2月9日午後2時30分入院。顔面は浮腫状であるが、黄疸、貧血はない。意識は明瞭で、血圧160/108mmHg、尿蛋白(卅)、下肢の浮腫も著明であった。腹囲86cm、子宮底32cm、子宮は全体としてやや硬く緊張し、児心音は聴取できず、内診所見で子宮口は完全に閉鎖し、外出血は認められなかった。

重症妊娠中毒症に早剥の合併を疑ったが、Opystan 35mg、Apoplone 1mg を注射し、経過を監視することにしたところ、午後7時頃より強い悪心と共に凝血を混じた吐物があり、下腹痛を訴えるようになった。子宮は板状に固く緊張し、血圧98/84mmHg、顔面は蒼白で、軽度の意識障害があった。

出血時間は13分以上に延長し、交叉試験の目的で採取した血液は30分後も流動性で、凝固の傾向がなく、口腔内にも血液を認めたので、早剥に低線維素原血症の合併と診断し、輸血の準備ができるまで血管確保の目的で生理食塩水を点滴静注すると共に、これに Fibrinogen 4g を加えた。以後の経過並びに処置の概略は図1に示す通りであるが、午後11時 Fibrinogen 4g 注射後では出血時間約10分、凝固観察試験でも軟弱ながら凝血が形成されるようになった。そこで交叉試験済みの保存血に変えると共に、更に Fibrinogen 2g を追加した。

内診では子宮口は羊うじて1指を通ずる程度で、同時に少量の外出血があった。陣痛誘発の目的で Atonin-O を分割皮下注射で計5単位用いたが、約2時間たっても所見に殆んど変化なく、Shock が回復しても、経産分娩までにはなお長時間を要し、血液凝固障害再発の危険性も憂慮されたので、腹式帝王切を行なうことにした。

10日午前1時30分、Fibrinogen 総量 6g 注射後は凝血の性状も著しく改善し、Smith 法に於ける測定では15秒(対照13~14秒)であった。基礎麻酔は Opystan 70mg、硫酸 Atropin 0.5mg で、気管内挿管を行なった。

手術所見 腹腔内には、暗赤色の血液を混じた腹水が吸引測定で955ccあり、子宮は妊娠9カ月大、表面に点状出血、紫斑、血管拡張などを認め、いわゆる Coulu-aire 子宮の像を呈していた。

\* 東邦大学医学部産婦人科教室(主任 林 基之教授) 講師 \*\*助手

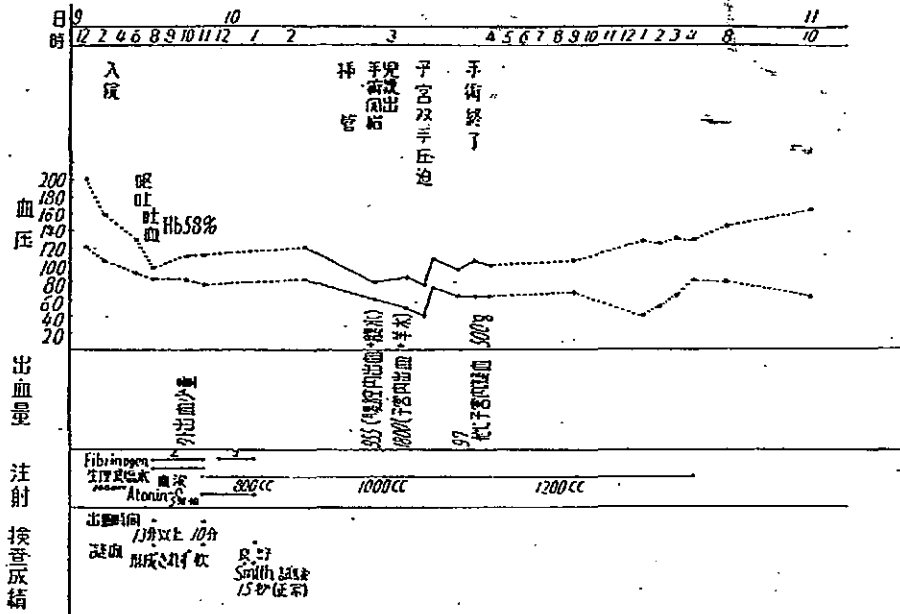


図 1

深部横切開で骨盤位の児 1,140g を娩出させたが、既に心搏動はなく、胎盤も殆んど同時に娩出された。その母体面には全面に凝血が附着し、完全に剥離していたものと思われるが、線維性附着物、梗塞、圧痕などは著明でなかった。

胎児及び附属物娩出後も子宮はなお妊娠7カ月大で、羊水と共に吸引された血液 1,800cc の他に約 500g の凝血があった。これらを除去してから子宮は依然として弛緩状態にあり Methergin, Atonin などにも反応せず、あたかも“たこ”の頭のような状態であった。出血が子宮筋層内に及び、あるいは子宮剔除の適応かとも思われたが、若年の初産婦であり、麻酔も順調で、全身状態がやや落着いていたので、できるだけ保存的に処置することにした。すなわち子宮頸部切開創を腸線に縫合して出血をおさえ、温かい生理食塩水にひたしたタオルで子宮体を包み、前後壁から双手圧迫するようにした。Thromboplastin, fibrinolysin 又は activator などの血行内流入を避ける意味で、massage 等の器械的刺激を与えないようにした。約20分後には子宮表面に凝りがよって、やや収縮の傾向が認められたが、依然として極めて軟弱であった。しかし切開部からも、腔の方へも積極的に出血する徴候がなく、血圧も上昇の傾向を示したので、更に子宮壁を腸線、絹糸で2層に縫合し、手術を終った。

術中の出血量は総計 3,352cc と計算されたが、この中には腹水や羊水も含まれているので、全身状態とくに血

圧に注意しながら、同日午後4時までかけて、総量 3,000cc を輸血した。

術後の経過は極めて順調で、心配された後出血も殆んどなく、Chloromycetin 1g, Dichlotride 100mg 内服で、血圧、浮腫、尿蛋白も徐々に改善された。ただ7日目に抜糸したところ、一部に縫合不全を来とし、浅い瘻孔が形成されていた。

術後4日目の出血時間2分、凝固時間開始3分、完結9分で、prothrombin 時間14.1秒(対照14秒)、Fibrinogen 値 256mg %であった。なお産褥18日目の胸部X線写真では、肺野に異常なく、心臓は右の第2弓がやや突出しているが、病的という程ではなかった。患者は現在(3月末)術後約50日になるが、黄疸などの副作用は認められていない。

症例のまとめ 低線維素原血症(Fibrinogen 推定60mg %以下)を合併した重症早産に、人 Fibrinogen 製剤 6g を注射して、血液の凝固性を著しく改善することができた。本例は典型的な Couvreur 子宮で、収縮極めて不良であったにもかかわらず、血液凝固能回復によって保存的に処置し、弛緩出血なども全く認められなかったものである。

症例2 31才、2回妊娠、1回経産婦。

家族歴 特記すべきことはない。

既往歴 初産15才、30日型正順、持続4日、経時障害はない。結婚26才、28才初回妊娠時にも末期には顔面、

下肢に中等度の浮腫をみたが、分娩は順調に経過したという。

今回妊娠経過 最終月経は昭和37年7月30日より3日間、8月下旬より軽い悪阻症状があった。胎動自覚は12月下旬からで、分娩予定日は38年5月6日とされた。助産婦の診察をうけていたが、本年1月初旬より顔面、下肢の浮腫が著明となり、2月26日(妊娠第30週1日)朝、急に目の中に光が飛びかうような感じがあったので、同日午後3時30分紹介により入院した。

入院時所見 顔面やや蒼白、浮腫強く、眼裂が殆んど開かないくらいであった。血圧 165/110mmHg, 身長 143cm, 体重 67kg, 胸部理学的所見に異常なく、子宮底 34cm, 腹圍 90cm, 圧痛認められず、児頭を恥骨上方に触れ、児心音は左臍棘線上に聴取された。緊張は良好、10-9-10 とやや緩徐であった。下肢、腹壁にも浮腫強く、尿蛋白(卅)、血色素68%, 赤血球320万であった。

重症妊娠中毒症に早剥の合併を考えたが、まだ30週に入ったばかりで、児の生活可能性も低いと思われたので、Apresolin 20mg を注射し、Dichlotride を与えて、一応待期することにした。

同日午後8時、血圧 165/105mmHg, 依然児心音は緩徐で、子宮壁の緊張はやや増強していたが、特に圧痛はなく、外出血も認められなかった。

翌27日午前3時頃、急に嘔吐と腹痛を訴えたので診察すると、児心音既に消失し、子宮壁は固く緊張していたが、著明な圧痛や性器出血はなく、血圧 170/100mmHg であった。この時の出血時間は12分、凝血はかなり固く、安定したものであった(Fibrinogen 濃度 192mg%, Prothrombin 時間24.6秒-対照14.8秒)。3時40分の内診所見では、子宮口1指を通じ、暗赤色の出血が少量あり、人工破膜すると、茶褐色の羊水を僅かに排出した。胎盤早剥がほぼ確診されたが、血圧 180/150mmHg もあるので、Opystan 70mg 注射だけで待期した。

7時30分までに外出血約 20cc, 腹痛と悪心嘔吐が続いていたが、内診で子宮口2指開大、頸管も1節くらいに短縮し、産瘤が形成されていた。血圧 190/130mmHg, 凝血試験ではやや軟らかな凝血を形成するが、融解の傾向はなかった(Fibrinogen 値 224mg%)。

9時45分、1,980gの男児を自然分娩したが、既に心搏動なく、皮膚の一部は剥脱していた。胎盤は2分後に娩出され母体面 18cm×15cm の約半分を凝血が占め、圧痕、梗塞が顕著であった。直後出血量は凝血をまじえて750ccで、直ちに400cc 輸血した。血圧 168/128mmHg, Prothrombin 時間25.2秒(対照14.8秒), Fibrinogen 値

214mg%であった。

産褥経過は順調で、血清 cobalt, cadmium 反応, thymol 混濁反応などの肝機能検査はいずれも正常。Furadantine 400mg 内服し、高血圧、蛋白尿、浮腫は改善した。3月2日の出血時間3分、凝固時間開始3分、完結11分であった。

症例のまとめ 早剥に軽度の低線維素原血症(Fibrinogen 濃度 190mg%, 正常妊娠末期の半分以下)を合併したが、人工破膜し、血液凝固性の変化を観察しながら、約6時間後に無事経産分娩させたものである。

近年分娩時血液凝固異常に関する文献が数多く発表されているので、以下主な問題について綜說的に考按を行なってみた。

#### 1. 低線維素原血症はいかなる場合に発生するか

Klein ら(1956)は Mt. Sinai 病院で、3,000例中3例に低線維素原血症をみたと云い、Scott (1955)は85,000例中(1937~1955)8例(死亡4)に凝固障害があったと述べ、Maisel ら(1956)も31,488例中10例、Pereyra (1956)は9,876例中4例と報告しているが、近年本症候群が注目され、検査方法も改良されるに従って、頻度も上昇の傾向にある。例えば、最近の代表的な報告をまとめてみると、表1のようになる。

Malagamba ら(1961)は1.早剥の25%, 2.前置胎盤の18%, 3.産着胎盤の15%, 4. Missed abortion, Missed labour の32%, 5. 石輪による人工流産の20%, 6. 中毒症の15%, 7. 胎盤一部残留の30%, 8. 羊水栓塞の70%, 9. 正常分娩の3%に凝固障害があると云っているが、統計の根拠は明らかにされていない。Stamm (1962)はすべての分娩の0.2~0.5%において、Fibrinogen が150mg%以下になっていると述べ、更に産科における凝固障害について広汎な綜説を行ない、凝固が完全に阻止されて分娩時出血が止まらないものとして、heparin 療法中、重症血小板減少症、無線維素原血症、顕性血友病をあげ、凝固機構が或る程度働いて正常分娩可能なものとして、血小板減少症及び無力症、Jürgens 病、血友病遺伝者、第Ⅷ因子欠乏症などをあげている。これらの血液凝固障害で、分娩時大出血を来すことが稀なのは、子宮に固有の止血機構として、筋収縮による血管腔の狭窄が起こる外、妊娠末期に各因子が増加するためである。

この他比較的稀な例としては、慢性的低線維素原血症に早剥を反復するもの(Pritchard 1961)、変性子宮筋腫妊娠に無線維素原血症を合併したもの(Gluck 19

表 1

	Paxson ら	Longo ら	Madry	Nilsen
	Philadelphia 1953~57	Los Angeles 1951~57	Augusta 1956~60	1958年までの 文献上の集計
低線維素原血症	46例/215,432 生存可能分娩例	48/75,000	39/23,403	
早期剥離	32	32 母体死亡 1	21	100以上
胎児死亡	15	2	2	60以上
第三期出血	19	4 2	18	
羊水栓	5			15以上
胎盤残留	5			
子宮破裂		2 2		
流産		6 1	1	
中毒症			9	
その他	2	2		
計	産科出血 78 (重複2例)	48 6		

61). 流産後敗血症で溶血を起とし、無線維素原血症となったもの (Lutz 1962) などの報告がある。

産科疾患以外で低線維素原血症をみることは更に稀で、肺、脾、子宮、前立腺、胃などの悪性腫瘍や手術の際に若干報告されているにすぎない (Greene 1962)。

2. 低線維素原血症の発生機序

血液凝固機序は複雑な要素からなり、変化が動的なために、現象を明確に把握することが困難で、従って本症の発生機序にも多数の説が発表されている。

(i) 血管内凝固による凝固因子の減少

凝固物質が胎盤、脱落膜などから母体血中に入り、広汎な凝固を来す。析出した線維素は主に肺の毛細血管網で通過され、血清が循環するような状態になる。

動物実験で Wooldridge (1886) は、組織抽出物の注射により血液が凝固しなくなるのを認め、Gutmann (1914)、Mills (1921) はこれが Fibrinogen の減少によることを明らかにし、Schneider ら (1954) は Prothrombin、第V因子、血小板も減少し、肺循環動脈圧が上昇する一方、体循環血圧が下降して Shock になるのをみた。Brinkhouse ら (1955) は AHG の減少を、Jonstone ら (1956) は出血傾向が発現すると共に、肺に線維素性栓塞が生ずることを報告した。

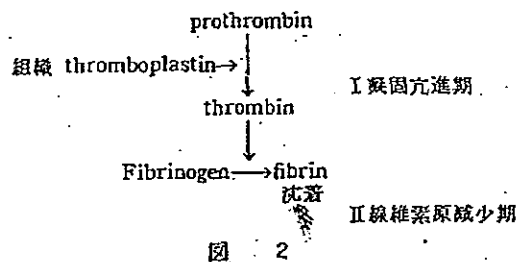
又 Schneider (1950) は妊娠うさぎで、胎盤に機械的損傷を加えて肺栓塞を作り、Hidalzo (1952) は筋損傷により低線維素原血症になることを認め、Penick ら (1958) も組織抽出物の注射により、組織及び血液 thromboplastin ができて、凝固因子が著しく減ること

を明らかにした。

早産で急死した妊婦で、肺動脈に線維素栓塞があることは Schneider (1951) によって報告され、Johnstone ら (1956) も同じ症候群で無線維素原血症になっていることを報じた。Hodgkinson ら (1954) は早産で血小板減少を、Johnson ら (1952) は第V因子、Masure ら (1954) は第VIII因子、Greenwalt ら (1954) は AHG の減少をそれぞれ報告している。

Mills (1921)、Seegers ら (1951) は胎盤、脱落膜が凝固促進物質に富むことを明らかにし、Schneider (1952) は早産の際にこれらの物質が血流内に移行する可能性があるとし、更に Mayer らは広汎な線維素塊が子宮静脈を閉塞している例を報告した。

これらの変化を図示すると、図2のようになる。



最近 Schneider ら (1962) は Thrombin 又は Thromboplastin を静注して Fibrination を起こすと、Fibrinolysin が活性化されるが、これは Fibrinogen には作用しないという実験結果を発表した。Page (1951) は犬に人胎盤抽出物を注射し、Fibrinogen が減少

するのをみたが、総量 25g が約 60,000 miles にも達する毛細血管網に分散すれば、たとえ線維素塊として認められることがなくても不思議ではないと述べ、この場合の Fibrinogen の急激な減少は、plasmin による緩徐な分解では説明できないとした。又 Feeney (1955) は妊娠末期子宮の血流量は毎分 750cc もあり、Fibrinogen→Fibrin 転換はこの大きな血管腔内で行なわれると云い、Ratnoff (1955) も Fibrinolysis が早期の低線維素原血症の1次的原因ではあるまいという意見である。Stamm (1962) は Fibrinolysin—Streptokinase を注入して人為的につくった無線維素原血症でも、血小板が障害されていないければ、たとえ血液が非凝固性であっても、出血傾向があらわれないのに対し、分娩時の本症では、血小板その他の因子も同時に障害されているので、大出血の危険性があると述べ、原因が単一のものでないことを明らかにした。

(ii) 線維素溶解による凝固因子の減少

母体血中の線維素溶解酵素系が活性化し、Fibrinogen その他の凝固因子を破壊する。

Willson ら (1946) は早期で Fibrinolysin を証明し、Cave (1955) も子宮胎盤血における毒素として本酵素活性亢進を考え、Lees (1962) は同様の患者で、lysin の活性が高まり、Fibrinogen を注射しても余り効果のなかった症例を報告し、Fibrinogen 点滴を遅くすると出血が増強することから、減少過程は進行性のものであろうと述べた。Phillipps ら (1957) は早期の発作と、Fibrinogen 最低値との間に1～6時間かかることから、溶解現象を本症候群の主因とみなし、線維素溶解現象亢進による低線維素原血症9例をまとめ、Weiner ら (1953) は早期で Plasmin 活性が上昇する原因として、(1)子宮から溶解酵素がでる。(2)血管内凝固によって傷害された血管内皮から溶解酵素がでる。(3)子宮から Antiplasmin を抑制する物質がでる。(4) Shock によって plasminogen が賦活化されることなどをあげた。

Sharp ら (1958) は本症候群で、血中 Fibrinogen 値と Thrombin に対する反応性が必ずしも平行しないことを認めて、初期では Thrombin に対する反応性が低下しているのではないかと考えたが、更に Beller ら (1961) は Fibrinogen の質的低下と量的低下を区別し、前者を Dysfibrinogenemia と名づけた (図3参照)。

早期の他にも、子宮内胎児死亡 (Weiner ら1950)、羊水栓塞 (Ratnoff ら1952)、人工流産 (Collub ら1959) でも同じ現象が報告され、血小板 (O'Driscoll ら1955)、Prothrombin (Weiner ら1950)、第V因子 (Sö-

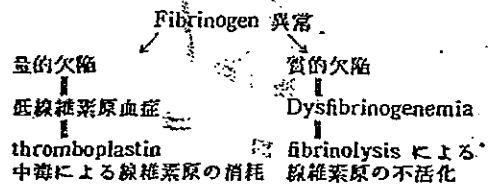


図 3

ulier ら1952)、AHG (Greenwall ら1954) なども減少しているという。

子宮内膜には強い Fibrinolysin 活性があり (Smith 1947)、循環血液中の本酵素系の activators が浸軟組織 (Lewis ら1952)、羊水 (Albrechtsen ら1955) などに証明されている。

本現象を図示すると図4のようになる。

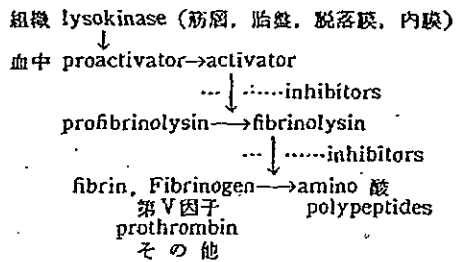


図 4

(iii) 抗凝固物質放出による凝固障害

抗体又は heparin 様の抗凝固物質発生による出血傾向である。

Willson (1922) は早期の全身出血と蛇毒中毒の間に類似性を認め、敗血症流産 (Conley ら1951)、羊水栓塞 (Ratnoff ら1952)、早期 (Masure 1954)、胎盤用手除去後 (Jürgens ら1954) などで、過 Heparin 血症が報告されている。Ratnoff (1951) は犬で、組織抽出物の注射により、Heparin 様物質が放出されるのをみ、Schneider (1955) も胎便注入による shock は Heparin の作用によるものであるとした。Longo ら (1959) は肥満細胞の障害により Heparin 様物質が放出される機序を考えている。

(iv) 凝固因子の過度の消耗

Fritz ら (1956) は子宮内凝血中の Fibrin 量を測定し、総量 63g という数値をあげて、出血による Fibrinogen の消費が低線維素原血症の原因であるという Dieckmann (1936) の説に賛意を表した。Stouffer (1958) も胎盤の Fibrin 沈着量と Fibrinogen 減少量がよく相応していると述べ、低線維素原血症になるのは、Hyperthromboplastinemia によるのではなくて、Th-

romboplastin に含む胎盤で、Fibrinogen→fibrin の転換が起こるためであろうと述べている。

(r) 肝における凝固因子の生成不全

本症候群が比較的栄養状態の不良な異常妊娠分娩例に多いことから、肝における凝固因子の再生補給が低下していることも考えられるが、肝機能検査所見とは必ずしも平行しないので、その立証は甚だ困難である。

以上の如く、産科における凝固障害の発生機序は極めて複雑で、恐らくこれらの要因が組み合わされているのであろう。又各疾患によって或る程度機序が異なっているものと思われ、Hodgkinson ら (1954)、Roemer (1956)、Wille (1957) らは2型に、Malagamba ら (1961) は3型に分けて説明しようと試みている。これ

をまとめると表2のようになる。

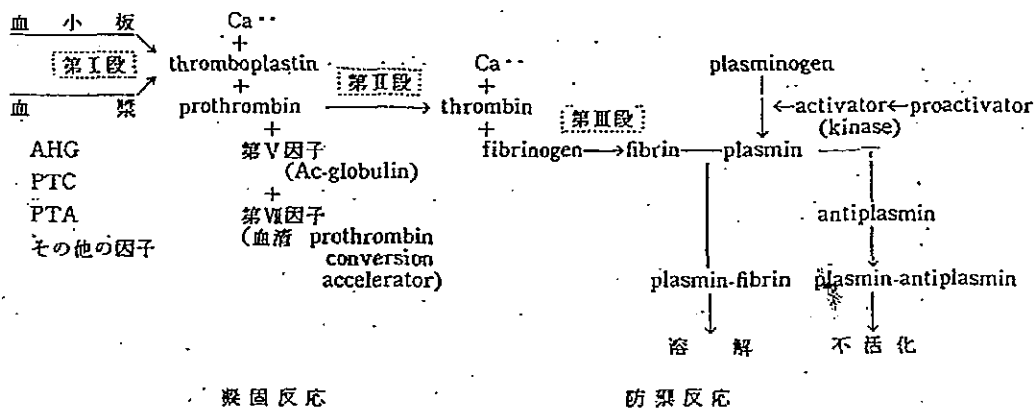
なお近年の血液凝固学説の発展につれて、産科における凝固障害の説明も、複雑な諸因子の組み合わせによってなされようと試みられている。(図5参照)。

とにかく本症候群においては、線維素原減少と線維素分解が重要な因子になっていることに異論はないようである。症例によって溶解現象が認められたり、認められなかったりするの、診断の時期とか、証明の方法に問題があるのであろう。

ところでこの溶解現象が Abwehrfibrinolyse か、Begleitfibrinolyse か決めることは、治療上かなり重要なことのように思われる(図6参照)。例えば前者であれば、抗酵素剤を用いることは、線維素栓塞を進行させるた

表 2

	早期剝離型	子宮内胎児死亡型	羊水栓塞型
臨床経過	急性	慢性	超急性
発生機序	過 thromboplastin 血症 血小板減少症 血小板無力症 線維素溶解現象 (原発性 随伴性) 低又は無線維素原血症 thromboplastin の血漿因子欠乏	過 heparin 血症  線維素溶解現象  低又は無線維素原血症 第V、VII因子の欠乏	過 heparin 血症 過 antithrombin 血症   低線維素原血症 血小板減少症
子宮の血性浸潤	著	殆んどない	軽度



AHG: antihemophilic globulin (抗血友病A)  
 PTC: plasma thromboplastin component (抗血友病B)  
 PTA: plasma thromboplastin antecedent (抗類血友病)

図 5

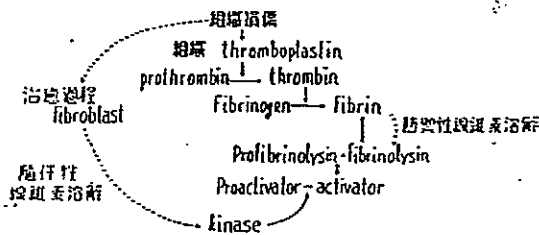


図 6

め危険であるが、もし后者であれば、止血に必要な線維素原の分解を防止する意味で、治療の目的にかなうことになるのである。後述するように抗酵素剤として  $\epsilon$ -amino capron 酸、Protamin, Cortisone などが用いられているが、線維素溶解現象の本態が完全に解明されていない現在、その使用には細心の注意が必要であろう。

### 3. 本症候群の名称について

Dieckmann によって血中 Fibrinogen の減少が指摘され、Weiner らによって本態が詳細に研究されて以来、Fibrinogenopenia 又は Hypo-, Afibrinogenemia などと呼ばれてきたが、本症候群における血液凝固障害が、単なる Fibrinogen 濃度の低下だけでないことが明らかになるにつれて、Defibrinating syndrome (Sharp 1958, Beller 1961), Defibrinierungsblutung (Wille 1957), Tokokoagulopathie (Käser, Malagamba 1961) などの名称が提案されている。しかし現在のところでは、その本質は Fibrinogen を中心とした凝固因子の欠乏であり、治療的にも Fibrinogen の補給が最も効果的であるので、低いし無線維素原血症と呼称してよいと思う。

### 4. 早剥と低線維素原血症の合併

Dieckmann, Monoley らの発表について、Weiner ら (1950, 1953) は早剥患者の血液について研究し、Fibrinogen の減少又は消失、Prothrombin 濃度の低下、Fibrinolysin の出現などが、発作後に起こることを報告した。

早剥の診断根拠、ことに重症度の定義は諸家の報告によって一致していないので、早剥患者にどのくらいの頻度で血液凝固障害が起こっているか、文献上厳密な比較考察は無理かもしれない。

まず Weiner らは、激烈な症状をもって始まり、剝離が広汎で、血液が凝固しない重症早剥は 5~10% であると云い、Kinch ら (1956) は軽症早剥の Fibrinogen 濃度平均 460mg % に対し、重症例では平均 190mg %

で、中毒症の有無よりも、血液凝固性の良否によって早剥を分類する方がより合理的であると提唱した。

Waddington (1956) は早剥254例中1例、Neal (1956) は272例中6例、Hester (1957) は1~3度の早剥100例中3例、Dyer (1958) は132例中13例 (うち母体死亡3)、Brown (1958) は243例中6例、Mannherz (1959) は5,100例中3例、Bennet (1959) は522例中無線維素原血症5例、Kimburg (1959) は383例中4例 (うち死亡1)、Kostalo (1958) は406例中3例に出血傾向を認め、Nilsen (1958) は357例中7例に凝固障害があり、うち3例が死亡、早剥では一般に Fibrinogen 濃度が正常以下であるが、症状を呈するものは比較的少ないと述べている。

Hodgkinson ら (1955) は早剥で Fibrinogen を反復定量することにより、脱線維素が早剥によって始まり、筋層の傷害が続く限り進行し、妊娠の終了と共に回復に向うことを明らかにしたが、対象とした10例がすべて Fibrinogen 減少を示したのに、症状を呈したのは2例で、特に重症は1例にすぎなかったと報告した。Scott (1955) も重症又はやや重症の早剥では、30~40% に低線維素原血症があるが、出血傾向をあらわすことは稀であると云い、Douglas (1955) は早剥398例の総括報告の際、Coulvaire 子宮を無線維素原血症の目やすとするならば、184例中13例7.9% であると述べ、Barry (1955) も早剥全例に多少とも Fibrinogen の障害を認めるが、適当な検査法がないために見落されることが多いので、Coulvaire 子宮を重症低線維素原血症の表現とみなし、子宮に圧痛や硬化が著明なときは、本症の合併を考慮しなければならないと述べている。

最近の報告では、Halton (1961) は早剥113例中23例で Fibrinogen 150mg % 以下であることを認め、Dyer (1959) は214例中16例、Porter は202例中12例、Perlin (1963) は116例中4例、Josay (1962) は22例中2例、Madry (1962) は250例中21例と、いずれもやや高率になっている傾向である。これに対して Adams (1959) は1953年の帝切率50%が、55~57年に6% に低下すると共に、低線維素原血症が増加した (91例中10例) と述べている。帝切率と凝固障害の関係については後述するが、本症候群がよく認識され、診断方法が進歩すれば、発生頻度はもっと高まるかもしれない。

Page, Dyer (1959) は、早剥が母体に及ぼす影響として、(1) Shock, これは必ずしも血圧の下降と平行しない、(2) 多発性の線維素栓塞、(3) 脱線維素による凝固障害、(4) 胃皮質の乏血と壊死、(5) 血漿内線維素溶解系の賦活化などをあげ、血液の変化が母体死亡の主因をなし