

原 著

晩期妊娠中毒症における血液凝固亢進に関する研究

第2編 Heparin 投与による血液凝固能亢進と 高脂血症の変化について

木 村 薫

信州大学医学部産科婦人科学教室

(主任: 福田 透教授)

STUDIES ON HYPERCOAGULABILITY IN TOXEMIA OF PREGNANCY

PART 2. CHANGES OF HYPERCOAGULABILITY AND HYPERLIPEMIA AFTER HEPARIN ADMINISTRATION

Kaoru KIMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Tooru FUKUTA)

KIMURA, K. *Studies on hypercoagulability in toxemia of pregnancy. Part 2. Changes of hypercoagulability and hyperlipemia after heparin administration.* Shinshu Med. J., 29: 61-73, 1981

In previous paper, I suggested that toxemia of pregnancy was in the state of chronic DIC and hyperlipemia. Many attempts to control the toxemia of pregnancy or fetoplacental insufficiency by heparin administration have been done. These are based on the assumption that nutritional insufficiency may be caused and sustained by disturbances of the microcirculation due to hypercoagulability and hyperlipemia. In order to study further the effect of heparin on these disorders, in this paper, 10u/kgBW of heparin at first was given intravenously to toxemic women with safety. And then the heparin dosis used was increased to 100u/kgBW.

The effects of heparin were as follows:

1. APTT and PT prolonged.
2. Serum FDP increased.
3. Fibrinogen showed no changes.
4. Platelet counts showed no changes and platelet aggregation rate was inclined to decrease.
5. AT-III decreased in non-pregnant and normal pregnant women, but unchanged in toxemic pregnant women.
6. TG decreased and Chol-TG ratio increased above 1.0.

In conclusion, these results suggest that the administration of heparin may be a new approach for the therapy of toxemia in pregnancy by alleviating the disturbance of chronic DIC and hyperlipemia found in toxemia of pregnancy. (Received for publication; September 9, 1980)

Key words ; Gestosis Index

血管内血液凝固 (disseminated intravascular coagulation)
cholesterol-triglyceride ratio

I 緒 言

著者は前報¹⁾において、妊娠現象に伴って血液凝固能が亢進し、さらに晩期妊娠中毒症(以下中毒症と略)においては慢性 disseminated intravascular coagulation (DIC) の状態が関与している可能性のあることを述べ、さらに腎臓や胎盤における局所的な DIC の存在の可能性についても言及した。

また中毒症を特に脂質代謝の面から検討すると、中毒症の際、症状の増悪に伴って母体には異常な高脂血症状況がしばしば認められる。非中毒症妊婦でも cholesterol (Chol) および triglyceride (TG) とともに非妊婦人より高値を示すが、中毒症、特に重症例では Chol より TG が高値を示し Chol-TG ratio の逆転する症例が多い²⁾。妊娠時の高脂血症自体は胎児発育のための energy 供給という面で生理的と考えられるが、異常高 Chol 血症、異常高 TG 血症は母児にとり悪影響 (spiral artery の acute atherosclerosis など) をおよぼすのではないかと推測される。

かかる両面の異常に対し各種の方法があるが、heparin 療法もその1つと考えられる。事実、欧米ではすでに中毒症例や子宮内胎児発育遅延例、胎盤機能不全例などに対して heparin の使用により効果を認めたとする多数の報告が出されている⁹⁾⁻¹⁹⁾。Heparin には抗凝固作用のほか、血管壁より lipoprotein lipase を遊離させて TG を加水分解して free fatty acid と glycerol とし、TG 値を減少する作用のあることが知られており、半減時間も短く、また胎盤をまったく通過しないことも立証されている⁹⁾。

今回著者は、まず heparin 10単位/kg 体重投与による基礎的検討で特に問題のないことを確認した後、heparin 100単位/kg 体重投与によるいわゆる中毒症の heparin 療法について、血液凝固および脂質代謝の面より検討したので、その成績につき報告する。

II 研究対象

昭和51年4月より昭和54年12月まで信大分娩部にて入院管理した third trimester の妊婦のうち Gestosis Index (以下 GI と略) 4点以上の中毒症妊婦を主対象とした。対照として同時期の非中毒症妊婦お

よび正常非妊婦につき検討した。

まず1年間 heparin の安全性などの基礎的検討を目的として10単位/kg 体重の投与を実施し、次いで昭和52年4月より昭和54年12月までは100単位/kg 体重の投与を実施した。

III 研究方法

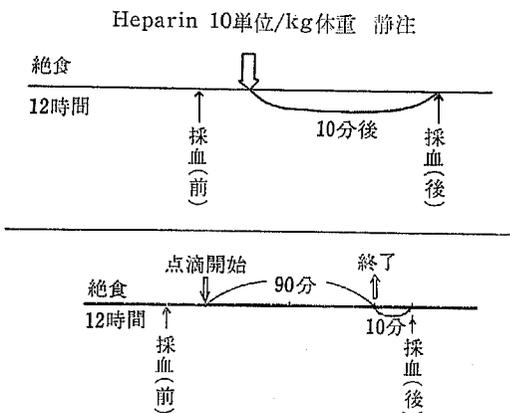
前日の夕食以後絶食させ翌朝採血を行った後、heparin 10単位/kg 体重 あるいは100単位/kg 体重を静注し、終了10分後に再び採血して検査を施行した。投与方法は10単位/kg 体重にあつては表1の上段、100単位/kg 体重にあつては表1の下段のごとくである。

A 検査項目

Heparin 10単位/kg 体重投与の際に行った検査項目は、表2のごとく血沈、血小板数、prothrombin 時間 (PT), partial thromboplastin 時間 (PTT), fibrinogen (Fbg), 血中 fibrinogen and fibrin degradation products (FDP), Chol, TG である。

つぎに heparin 100単位/kg 体重投与の際の検査項目は表3のごとく凝固時間、血小板数、血小板凝集能、PT, activated partial thromboplastin 時間 (APTT), antithrombin III (AT-III), Fbg, 血清 calcium, plasminogen (Pig), 血中・尿中 FDP, Chol, TG である。

表1 研究方法



点滴 : 10% マルトース 500ml + heparin 100単位/kg 体重

表2 Heparin 10単位/kg 体重投与症例に対する各種凝固および脂質検査法

1. 血沈	: Westergren 法
2. 血小板数	: Brechar-Cronkite 法
3. PT	: Quick 1段法
4. PTT	: 標準法
5. Fibrinogen	: Thrombin 時間法
6. FDP	: 赤血球凝集阻止反応法
7. Chol	: 酵素法
8. TG	: 酵素法

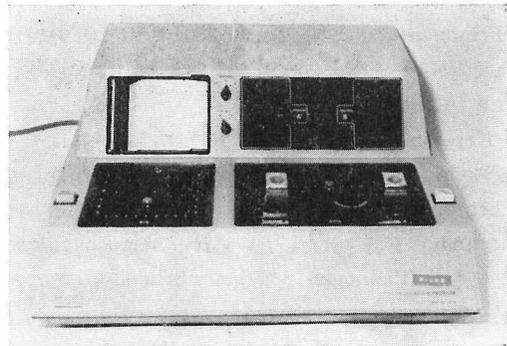


写真1 Coagulation Profiler®

表3 Heparin 100単位/kg 体重投与症例に対する各種凝固および脂質検査法

1. 全血凝固時間	: Lee-White 法
2. 血小板数	: Brechar-Cronkite 法
3. 血小板凝集能	: Platelet Aggregation Profiler® を用いて ADP (10^{-5} mol)添加による最大凝集率
4. PT	: Quick 1段法
5. APTT	: 標準法
6. Antithrombin III	: 一元免疫拡散法
7. Fibrinogen	: {Thrombin 時間法 Coagulation Profiler®
8. Plasminogen	: 一元免疫拡散法
9. FDP	: 赤血球凝集阻止反応法
10. Chol	: 酵素法
11. TG	: 酵素法

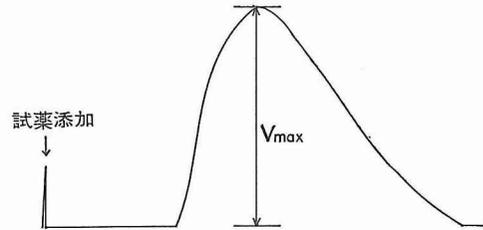


図1 Thrombokinetogram 曲線

B 各検査法の概要

検査法は前報¹⁾と同様であるが、特に heparin の影響を受けると考えられる Fbg と FDP の測定には各々2つの方法で測定した。

1 Fbg の測定

a Thrombin 時間法による測定⁴⁾

Fibrinogen Determination Set (DADE 社製)を用いた。すなわち被検血漿 0.1ml を 0.9ml の Owren's Veronal Buffer にて稀釈し、その 0.2ml を2分間加温後 thrombin 10単位を添加し凝固時間を測定、fibrinogen 稀釈標準液にて作成した標準曲線より fibrinogen 量を求めた。

b Thrombokinetogram (TKG) による測定

本法は吸光度を用いて測定する方法である⁴⁾。活性 thromboplastin (DADE 社製) 4.2ml と 0.02mol CaCl₂ 4.2ml を混合し、0.2ml の混合液を試験管に

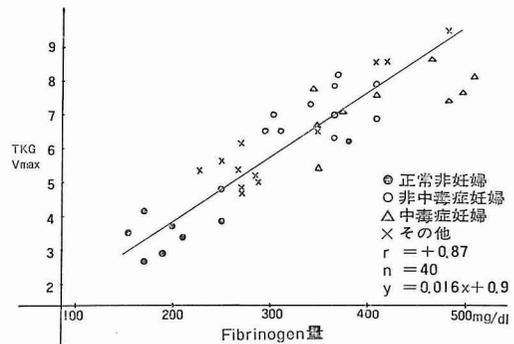


図2 TKG の Vmax ΔOD と fibrinogen 量との関係

とり 37°C 1分間加温してから被検血漿 0.1ml を添加した。

Fibrinogen が fibrin に転化すると吸光度が増加するが、その fibrinogen の濃度により最大吸光度率 maximal rate of optical density (Vmax ΔOD) も変化する。この変化の過程を記録計 [BIO/DATA 社製 Coagulation Profiler® (写真1)] にて図1のごとく記録し、その Vmax ΔOD より fibrinogen 濃度を求めた。しかし、fibrinogen 量が 250mg/dl 以

下の場合は回帰直線より下方に集まる傾向が強く、fibrinogen 値が低く出るため 250mg/dl 以下の場合には問題があると考えられる(図2)。

2 FDP の測定

Heparin 投与例での検討に際しては第一には十分な量の thrombin を加えて 2 時間孵卵器内に静置して fibrinogen を完全に fibrin に変えるか、あるいは heparin に影響されないといわれる hemocoagulase を加えて fibrinogen を完全に fibrin に変えることが必要であり、今回は次の 2 法により検討した。

a Thrombin を加えて 2 時間孵卵器内に静置する方法(以下 TH 法と略)

脱 fibrinogen のために十分な量の thrombin と抗 plasmin 剤を加えて 37°C で 2 時間孵卵器内に静置し、よく凝固させた後に得られた血清を FDP 検出に用いる方法により検討した⁵⁾。

b Hemocoagulase 添加法(以下 HC 法と略)

Thrombin の代わりに heparin に影響されない hemocoagulase を血漿 1 ml あたり 1 Klobusitzky 単位を加えて脱 fibrinogen してよく凝固させるとともに、抗 plasmin 剤を加えて得られた血清を FDP 検出に用いる方法により検討した⁶⁾。

IV 研究成績

A Heparin 10単位/kg体重投与前後における変化
GI 4 点以上の中毒症例に対して heparin 10単位/kg 体重投与した結果は表 4 に示したごとくである。

すなわち、

1 出血傾向などの副作用はまったく認められなかった。

2 PTT は heparin 投与後いずれの群も有意 ($p < 0.01$) に延長するが、中毒症では延長の度合いが 1.2 倍と非中毒症の 1.5 倍に比べて有意 ($p < 0.01$) に少なかった。

3 血中 FDP は heparin 投与後、正常非妊婦では著変がみられないが、非中毒症妊婦、中毒症妊婦ともに減少傾向を認めるものが多かった。

4 PT は heparin 投与後も著変はみられなかった。

5 血沈、血小板数、fibrinogen は heparin 投与後も著変はみられなかった。

6 Chol は投与後、正常非妊婦では軽度減少し、非中毒症妊婦、中毒症妊婦ではほとんど変化を認めなかった。

表 4 Heparin 10単位/kg 体重投与による検査値の変化

検査項目	正常非妊婦		非中毒症妊婦		中毒症妊婦	
	前	後	前	後	前	後
血沈 15分値 (mm)	1.2±0.6 (n=21)	1.4±0.8 (n=21)	7.8±4.2 (n=31)	7.7±5.3 (n=31)	9.1±5.8 (n=18)	9.8±7.6 (n=18)
60分値 (mm)	7.8±3.7 (n=21)	7.8±3.9 (n=21)	46.3±20.1 (n=31)	43.2±22.0 (n=31)	50.1±21.3 (n=18)	50.0±21.0 (n=18)
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	24.0±5.6 (n=15)	24.5±6.6 (n=15)	23.6±7.0 (n=33)	23.8±5.4 (n=33)	21.4±6.0 (n=30)	21.1±6.3 (n=30)
PT (sec)	11.5±0.5 (n=13)	11.8±0.6 (n=13)	10.2±0.8 (n=29)	10.6±1.0 (n=29)	10.0±0.6 (n=26)	10.1±0.6 (n=26)
PTT (sec)	67.0±6.9 (n=13)	109.8±37.3 (n=13)	55.7±4.1 (n=30)	85.1±10.9 (n=30)	56.7±4.4 (n=26)	69.6±7.4 (n=26)
Fibrinogen (mg/dl)	208±42 (n=13)	194±49 (n=13)	341±76 (n=31)	336±76 (n=31)	397±68 (n=27)	390±78 (n=27)
血中 FDP (μg/ml)	1.4±0.5 (n=9)	1.4±0.5 (n=9)	9.1±4.5 (n=35)	6.0±4.2 (n=35)	15.2±2.9 (n=26)	8.4±2.8 (n=26)
Chol (mg/dl)	189±26 (n=20)	180±26 (n=20)	256±29 (n=13)	256±33 (n=13)	293±56 (n=13)	294±55 (n=13)
TG (mg/dl)	69±25 (n=20)	53±24 (n=20)	236±68 (n=12)	240±72 (n=12)	404±225 (n=13)	389±204 (n=13)

7 TG は、正常非妊婦では投与後26.2%の減少がみられ、非中毒症妊婦では僅かに増加、中毒症妊婦では軽度減少傾向がみられた。

B Heparin 100単位/kg 体重投与時における変化
10単位/kg 体重投与の成績をふまえて、さらに100単位/kg 体重投与を施行した。その成績は以下のごとくである。

1 検討成績

a 凝固時間 (min) (図3)

Heparin 投与前では正常非妊婦 9.6 ± 1.4 、非中毒症妊婦 8.9 ± 1.6 、中毒症妊婦 9.3 ± 1.5 に対して、投与後では各々 93.5 ± 26.9 、 103.9 ± 42.3 、 90.1 ± 23.9 と各群とも有意 ($p < 0.01$) に延長したが、各群間に有意差はみられなかった。延長した凝固時間は8時間後には投与前に完全に復帰した。

b 血小板

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

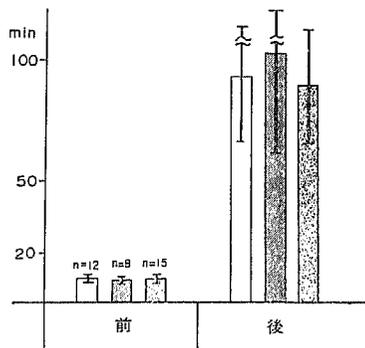


図3 Heparin 投与前後の凝固時間の変化

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

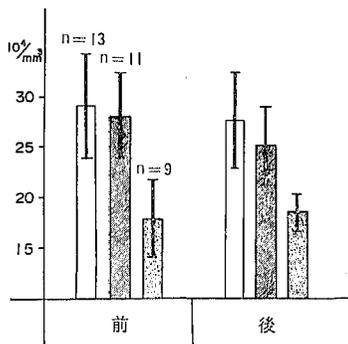


図4 Heparin 投与前後の血小板数の変化

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

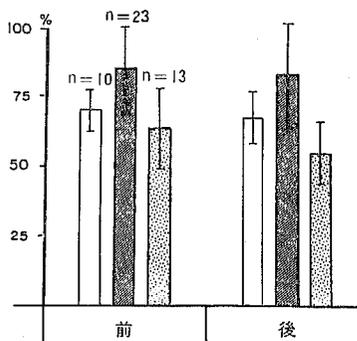


図5 Heparin 投与前後の血小板凝集能の変化

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

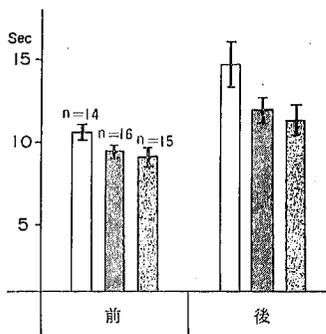


図6 Heparin 投与前後のPTの変化

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

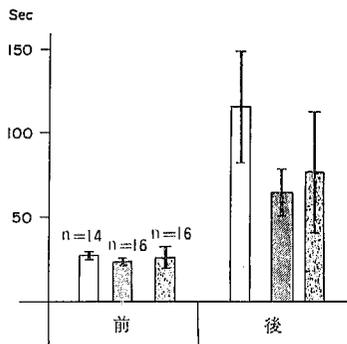


図7 Heparin 投与前後のAPTTの変化

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

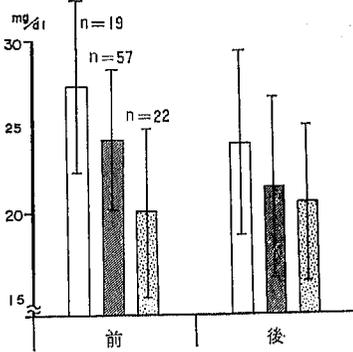


図8 Heparin 投与前後の antithrombin III の変化

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

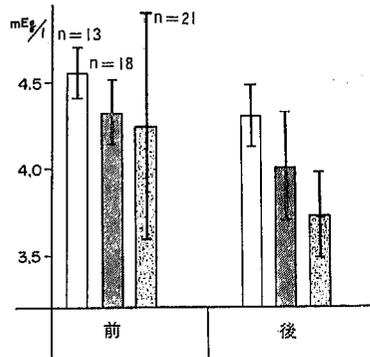


図11 Heparin 投与前後の血清 calcium の変化

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

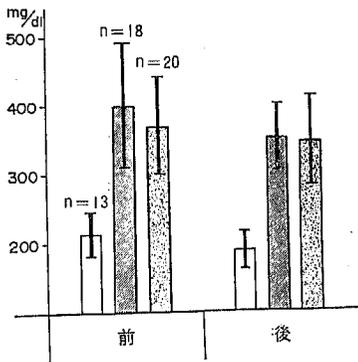


図9 Heparin 投与前後の fibrinogen の変化 (Thrombin 時間法)

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

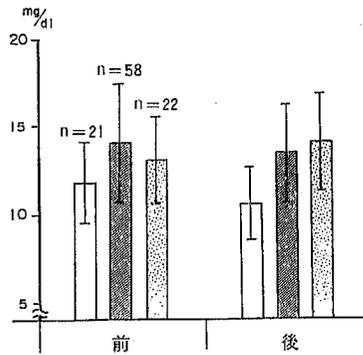


図12 Heparin 投与前後の plasminogen の変化

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

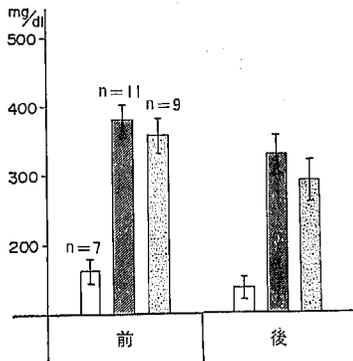


図10 Heparin 投与前後の fibrinogen の変化 (TKG 法)

□ 正常非妊婦 ■ 非中毒症妊婦 ▨ 中毒症妊婦

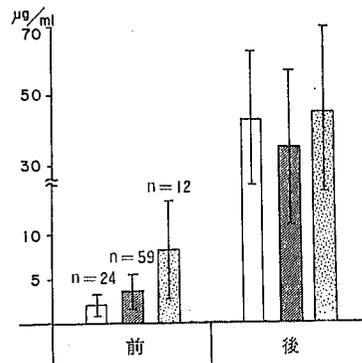


図13 Heparin 投与前後の血中 FDP の変化 (TH法)

(1) 血小板数 ($10^4/mm^3$) (図4)

Heparin 投与前では正常非妊婦 29.1 ± 5.2 , 非中毒症妊婦 28.1 ± 4.1 , 中毒症妊婦 17.9 ± 3.9 に対して, 投与後では各々 27.7 ± 4.8 , 25.2 ± 4.0 , 18.6 ± 1.9 と投与後もほとんど変化しないが, 中毒症妊婦では他群に比して有意 ($p < 0.01$) に低値であった。

(2) 血小板凝集能 (%) (図5)

Heparin 投与前では正常非妊婦 70.8 ± 7.2 , 非中毒症妊婦 85.7 ± 15.4 , 中毒症妊婦 63.8 ± 15.0 に対して投与後では各々 68.0 ± 9.5 , 83.7 ± 19.3 , 55.6 ± 11.3 といずれの群でも軽度の減少傾向を認め, 中毒症妊婦では非中毒症妊婦に比して有意 ($p < 0.01$) に低値を示した。

c PT (sec) (図6)

Heparin 投与前では正常非妊婦 10.6 ± 0.5 , 非中毒症妊婦 9.4 ± 0.4 , 中毒症妊婦 9.1 ± 0.6 に対して, 投与後では各々 14.8 ± 1.4 , 12.0 ± 0.8 , 11.4 ± 0.9 と各群とも有意 ($p < 0.01$) に延長するが, 中毒症妊婦では非中毒症妊婦に比して延長の程度が少ない傾向にあった。

d APTT (sec) (図7)

Heparin 投与前では正常非妊婦 27.2 ± 2.4 , 非中毒症妊婦 23.7 ± 2.2 , 中毒症妊婦 25.7 ± 6.6 に対して, 投与後では各々 116.3 ± 33.7 , 65.1 ± 14.2 , 77.3 ± 36.7 と各群とも有意 ($p < 0.01$) に延長した。

e AT-III (mg/dl) (図8)

Heparin 投与前では正常非妊婦 27.6 ± 5.1 , 非中毒症妊婦 24.2 ± 4.1 , 中毒症妊婦 20.6 ± 4.9 に対して, 投与後では各々 24.0 ± 5.4 , 21.4 ± 5.3 , 20.5 ± 4.6 と正常非妊婦, 非中毒症妊婦では有意 ($p < 0.01$) に減少するが, 中毒症妊婦では著変がみられなかった。

f Fibrinogen (mg/dl)

(1) Thrombin 時間法による測定 (図9)

Heparin 投与前では正常非妊婦 213.7 ± 31.5 , 非中毒症妊婦 399.5 ± 92.1 , 中毒症妊婦 368.0 ± 77.3 に対して, 投与後では各々 189.8 ± 27.4 , 352.0 ± 48.9 , 347.0 ± 63.4 と各群とも軽度の減少傾向がみられ, これは heparin-AT-III 複合体の作用のためと考えられた。

(2) TKG による測定 (図10)

Heparin 投与前では正常非妊婦 164.3 ± 17.1 , 非中毒症妊婦 378.6 ± 23.5 , 中毒症妊婦 357.1 ± 25.7 に対して, 投与後ではいずれの群も各々 153.7 ± 15.0 , 328.6 ± 27.8 , 292.9 ± 25.7 と有意 ($p < 0.01$) に減少し, heparin の影響が強くみられた。

g 血清 calcium (mEq/l) (図11)

Heparin 投与前では正常非妊婦 4.56 ± 0.15 , 非中毒症妊婦 4.33 ± 0.19 , 中毒症妊婦 4.25 ± 0.66 に対して, 投与後では各々 4.31 ± 0.18 , 4.01 ± 0.32 , 3.73 ± 0.25 と各群とも減少傾向を示した。

h Plasminogen (mg/dl) (図12)

Heparin 投与前では正常非妊婦 11.8 ± 2.3 , 非中毒症妊婦 14.1 ± 3.4 , 中毒症妊婦 13.1 ± 2.5 であったが, 投与後では各々 10.6 ± 2.1 , 13.5 ± 2.8 , 14.1 ± 2.8 と各群とも著明な変化はみられなかった。

i 血中 FDP ($\mu g/ml$)

(1) TH 法 (図13)

Heparin 投与前では正常非妊婦 2.1 ± 1.2 , 非中毒症妊婦 3.6 ± 2.0 , 中毒症妊婦 8.3 ± 5.7 に対して, 投与後では各々 43.0 ± 19.4 , 34.6 ± 22.5 , 45.1 ± 25.0 と有意 ($p < 0.01$) に増加した。

(2) HC 法 (図14)

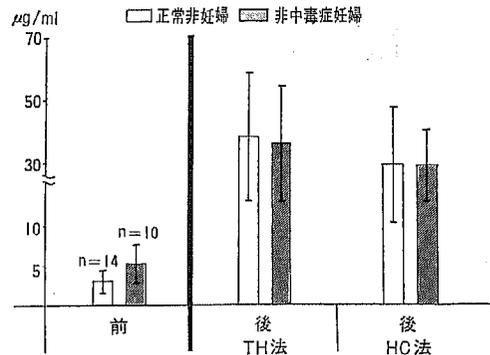


図14 Heparin 投与前後の血中 FDP の変化 (TH 法と HC 法の比較)

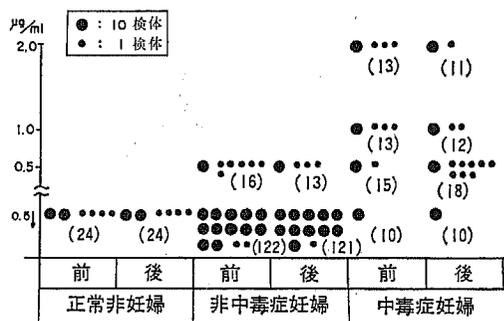


図15 Heparin 投与前後の尿中 FDP の変化

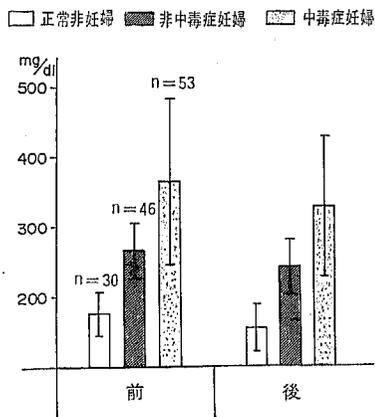


図16 Heparin 投与前後の cholesterol の変化

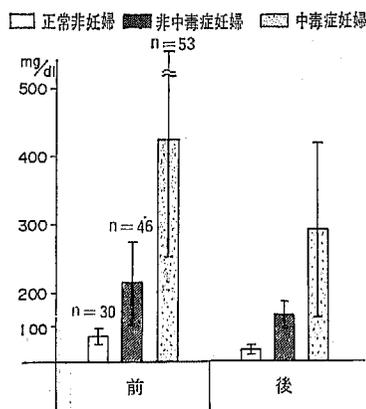


図17 Heparin 投与前後の triglyceride の変化

TH 法では heparin 投与前, 正常非妊婦 2.9 ± 1.4 , 非中毒症妊婦 5.3 ± 2.6 , 投与後は各々 37.9 ± 20.1 , 35.0 ± 18.6 と有意 ($p < 0.01$) の増加がみられた。Heparin 投与後の同一検体を hemocoagulase を添加して測定すると各々 29.3 ± 18.3 , 29.0 ± 11.4 と TH 法に比して軽度の減少傾向がみとめられた。

j 尿中 FDP ($\mu\text{g/dl}$) (図15)

Heparin 投与前, 正常非妊婦では全例0.5以下で検出不能であった。非中毒症妊婦では51例中検出不能が122検体 (88%), 検出可能が16検体 (12%) であるのに対し, 中毒症妊婦では15例中検出不能が10検体 (21%), 0.5が15検体 (29%), 1.0が13検体 (25%), 2.0の高値を示したものが13検体 (25%) にみられた。投与後では正常非妊婦は全例0.5以下で検出不能であった。非中毒症妊婦では検出可能が13検体 (10%) のみであるのに対し, 中毒症妊婦では15例中検出不能が10検体

(20%), 0.5が18検体 (35%), 1.0が12検体 (24%), 2.0の高値を示したものが11検体 (21%) にみられた。

k Chol (mg/dl) (図16)

Heparin 投与前では正常非妊婦 175 ± 31 , 非中毒症妊婦 266 ± 40 , 中毒症妊婦 365 ± 118 に対して, 投与後では各々 155 ± 33 , 242 ± 38 , 328 ± 100 と各群とも減少傾向をみた。

l TG (mg/dl) (図17)

Heparin 投与前では正常非妊婦 70 ± 24 , 非中毒症妊婦 211 ± 51 , 中毒症妊婦 424 ± 171 に対して, 投与後では各々 31 ± 12 , 136 ± 38 , 290 ± 128 と各群とも有意 ($p < 0.01$) に減少した。

m Chol-TG ratio

Heparin 投与前では正常非妊婦 2.5, 非中毒症妊婦 1.3, 中毒症妊婦 0.9 であったのに対して, 投与後では各々 5.0, 1.8, 1.1 と各群とも高値となり, 特に中毒症では 1.0 以下であったものが 1.0 以上になった。

2 小括

GI 4 点以上の中毒症例に対して heparin 100 単位/kg 体重投与した結果以下の成績を得た。

a 副作用としては注射部位に軽度の皮下出血が 3 例に認められたが, 特別に加療を要する症例は 1 例も認められなかった。

b 凝固時間は何れの群でもかなりの延長がみられたが, 8 時間後にはまったく投与前に回復した。AP TT は中毒症妊婦では, 正常非妊婦と非中毒症妊婦の中間にあったが, heparin 投与後有意の延長がみとめられた。PT も中毒症妊婦では他の群に比して短縮傾向にあった。

c Fibrinogen 値は中毒症妊婦では正常非妊婦, 非中毒症妊婦の中間の値をとり, heparin 投与により全群軽度の減少傾向をみた。血中 FDP は中毒症妊婦では他群に比して有意に高値をとり, heparin 投与によって各群とも有意に高値となった。

d 血小板数は中毒症妊婦は他群に比して有意に低値をとり, heparin 投与によっても著変はみられなかった。血小板凝集能も中毒症妊婦は他群に比して有意に低値をとり, heparin 投与後は軽度の低下傾向をみた。

e AT-III は中毒症妊婦では他群に比して有意に低値をとるが正常範囲内であった。Heparin 投与により正常非妊婦, 非中毒症妊婦では有意に減少するが中毒症妊婦では著変がみられなかった。

f 中毒症妊婦では GI の増加に伴って Chol より

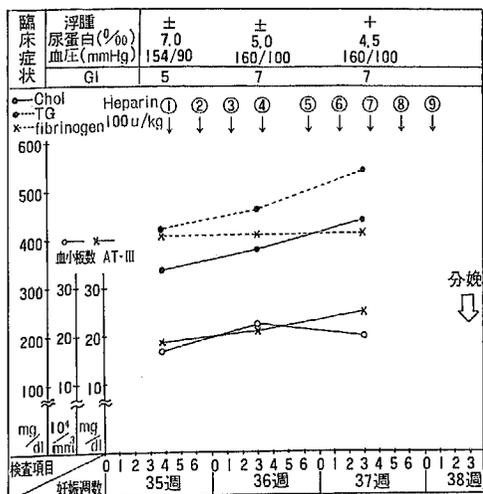


図18 症例1の概要

表5 症例1 Heparin 100単位/kg体重投与による変化

検査項目		妊娠週数		35 週		36 週		37 週	
		前	後	前	後	前	後		
凝固系	血小板数(10 ⁴ /mm ³)	16.9	19.3	22.2	19.5	20.0	20.4		
	凝集能(%)	59	61	51	38	40	47		
	PT(sec)	9.6	11.8	9.6	12.3	9.7	12.3		
	APTT(sec)	25.9	80 [↑]	25.3	80 [↑]	23.6	80 [↑]		
	AT-III(mg/dl)	18.4	18.4	21.6	17.6	24.8	19.2		
	Fibrinogen(mg/dl)	410	345	410	415	415	320		
線溶系	Plg(mg/dl)	13.8	13.0	14.2	12.2	10.6	9.6		
	FDP(μg/ml)	血中		5	20	5	40	10	80
		尿中		1.0	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
化学	Chol(mg/dl)	342	304	382	351	443	377		
	TG(mg/dl)	418	259	465	316	546	315		
	BUN(mg/dl)	20	19	22	21	26	23		

TG が高値となる傾向があるが、heparin 投与により TG が減少するので Chol-TG ratio は1.0以上になることが多くみられた。

C 代表的症例

以下 heparin 100 単位/kg体重+10% maltose 500ml の点滴を行った重症中毒症の2症例の概要につき略述する。

1 症例1

○沢○子, 27才, 0回経産。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 7才, 右そけい hernia 手術。

月経歴: 初経12才, 周期順調(25日型), 量中等, 経時障害なし。

結婚: 26才(昭和53年11月12日)。

既往妊娠分娩歴: なし。

今回妊娠分娩経過: 最終月経, 昭和53年11月18日より5日間。分娩予定日, 昭和54年8月25日。悪阻なし。胎動初覚, 昭和54年3月末。妊娠25週頃より尿蛋白(±), 32週で血圧140/90, 尿蛋白(+)(GI 3点), 34週で血圧180/110, 尿蛋白(##), 浮腫(##)(GI10点)にて某病院より当院に紹介入院となった。

当院入院後の経過および検査成績は図18, 表5のごとくである。入院時検査では血小板数は $16.9 \times 10^4/mm^3$, 血小板凝集能 59%, AT-III は 18.4mg/dl, fibrinogen は 410mg/dl であった。Chol 342mg/dl, TG 418mg/dl と異常に高値を示し, Chol-TG ratio は 0.8 であった。

治療は安静および食事療法と隔日に heparin 100 単位/kg 体重+10% maltose 500ml を投与した。

Heparin 投与前後の各検査結果は表5のごとく, 血小板系はほとんど変化はみられず, AT-III, fibrinogen は減少し, 血中 FDP は上昇した。さらに Chol-TG ratio は 0.8 から 1.2 に変化した。

38週に入り, fetal distress の徴候が出現し, 38週3日, 腹式帝王切開術を施行した。

新生児所見: 児は 1,680g の SFD 児で Apgar score

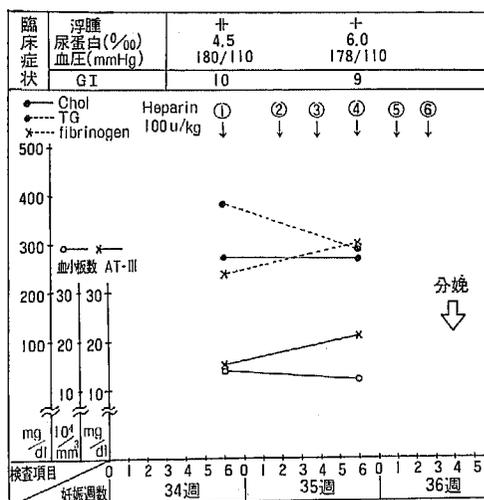


図19 症例2の概要

表6 症例2 Heparin 100単位/kg 体重投与による変化

検査項目		妊娠週数		34 週		35 週	
		前	後	前	後	前	後
凝固系	血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	13.8	15.8	12.2	14.3		
	PT (sec)	10.3	13.8	9.8	13.2		
	APTT (sec)	26.9	90↑	28.2	80↑		
	AT-III (mg/dl)	15.2	14.0	20.8	15.2		
	Fibrinogen (mg/dl)	240	215	300	265		
線溶系	血清 Ca (mEq/l)	3.70	3.30	3.76	3.75		
	Plg (mg/dl)	6.4	9.2	10.4	9.2		
化学	FDP (μg/ml)	血中 20 80		20 80			
		尿中 2.0 2.0		2.0 2.0			
	Chol (mg/dl)	271	225	272	261		
	TG (mg/dl)	386	183	290	181		
	BUN (mg/dl)	13	12	22	19		

1分後5点, 5分後10点。特記すべき副作用はまったく認められなかった。

胎盤所見：胎盤は重量340g。肉眼的には白硬, 石沈なく, 病理組織学的には fibrin deposition と syncytial knot が非常に著明であり, 特に syncytial knot の変化は hypoxic condition が長期に亘り存在したことを裏付けるものがあり, 毛細血管腔も開大していた。しかし, arteriosclerosis はみられず, また絨毛間腔の狭小化は中等度で胎盤循環は比較的よく保たれていた。

2 症例2

○野○子, 36才, 0回経産(高年初産婦)。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：15才, 虫垂炎手術。

月経歴：初経12才, 周期不順(30-90日型), 量中等, 下腹痛(+).

結婚：21才(昭和48年4月10日)。

既往妊娠分娩歴：なし。

今回妊娠分娩経過：最終月経, 昭和53年9月12日。分娩予定日, 昭和54年6月19日。悪阻なし。胎動初覚, 昭和54年1月中旬, 妊娠29週にて某医受診。血圧148/96, 尿蛋白(-), 浮腫(-)(GI 2点)。33週で血圧200/100, 尿蛋白1.0%, 浮腫(-)(GI 6点)となり34週で当院に紹介入院となった。

当院入院後の経過および検査成績は図19, 表6のごとくである。入院時検査では血小板数は 13.8×10⁴/

mm³, AT-III 15.2mg/dl, fibrinogen は240mg/dl であった。Chol は271mg/dl, TG は386mg/dl とそれぞれ高値で Chol-TG ratio は0.7であった。

治療は安静および食事療法と隔日に heparin 100単位/kg体重+10% maltose 500ml を投与した。

Heparin 投与前後の各検査結果は表6のごとく血小板数は増加, AT-III, fibrinogen は減少, 血中 FDP は上昇した。さらに Chol-TG ratio は0.7から1.2となった。

36週に入って fetal distress の徴候が出現し, 36週4日, 腹式帝王切開術を施行した。

新生児所見：児は1,770gのSFD児でApgar score 1分後9点, 5分後10点。特記すべき副作用はまったくみられなかった。

胎盤所見：重量は200gで, 病理組織学的には syncytial knot が中等度にみられ, fibrin deposition は高度でなく, 絨毛の癒合は軽度で, 絨毛間腔は十分に保たれ著明な血流障害を思わせる所見はみられなかった。しかし幹絨毛血管には arteriosclerosis の変化がみられるほか, 機能絨毛の萎縮や肥厚もみられた。

3 小括

以上の2症例について, heparin 投与による影響について小括すると,

a 母児ともに何等の副作用もみられなかった。

b GI の改善傾向は明瞭ではないが, 増悪傾向は認められなかった。

V 考 察

中毒症の発症や増悪には内分泌, 免疫, 循環, 代謝などが複雑にからみ合い, 現在もなおその本態は不明である。

しかし中毒症の母児におよぼす影響はきわめて甚大なものがある。すなわち母体ではとくに分娩周辺期で子癇, 早剥など各種の危険な状態を惹起する可能性が秘められており, 妊産婦死亡の約3分の1が中毒症と何らかの関連ありとされている。また児に対しても胎児-胎盤系の障害ということも関与して, 胎内発育遅延や子宮内胎児死亡などにつながりやすいことが警告されている。

著者は中毒症の発症および増悪に伴う血液変化を検討し, 中毒症妊婦では血小板数の減少および機能低下, 血中・尿中 FDP の増加, AT-III の低下などの認められることを前報¹⁾で報告し, 慢性 DIC との関連を

示唆するものがあることを報告した。

一方、中毒症を脂質代謝の面からみると、中毒症妊婦では成人病の動脈硬化症にも類似した高 TG 血症および高 Chol 血症、総 Chol-HDL・Chol ratio の上昇などの所見がみられることが多い。しかも一般的に中毒症の重症化に平行して次第に高 TG 血症の傾向が強まり、Chol-TG ratio が1.0以下と逆転する⁷⁾⁸⁾。このような高 TG 血症は血液凝固異常と相俟って母体の微細循環を障害して、母体状況の増悪化に関与し、ひいては胎児-胎盤系に対しても悪影響をおよぼす可能性が十分に考えられる。

近年、主として中毒症の凝固亢進、すなわち腎や胎盤への fibrin 析出を防止する意味で heparin 投与に関する成績が多く出されている。これに加うるに血清脂質清澄化作用をも考慮して、著者は中毒症妊婦への heparin 投与についての基礎的検討を行った。

Heparin は肥肝細胞の中に多く含まれ、その生理作用は未だ完全に解明されていないが、抗凝固作用、lipoprotein lipase 活性化作用、抗 histamin 作用、抗原抗体反応の抑制など興味ある作用のあることが知られている⁹⁾。半減期は約60分で、しかも胎盤を通過しないことから胎盤循環の改善を目的として胎盤機能不全や子宮内胎児発育遅延、さらに妊娠中毒症例に投与する報告が以前より数多く出されている⁹⁾⁻¹⁴⁾。

最近の主要なものとしては、まず Brain と Dixon¹⁵⁾は、中毒症で血小板減少などをきたした症例に5,000単位の heparin を使用して症状、諸検査値の改善をみている。

胎盤機能不全例に関して、Wernicke ら¹⁶⁾は長期間の heparin 投与を行い、尿中 E₃ 値の上昇と絨毛間腔の fibrin-plug の減少傾向を認めたと報告している。

Berg と Meltzer¹⁷⁾も、胎盤機能不全の疑われる13例の症例に8~12時間ごとに heparin 5,000単位を皮下注射し良好な成績を得ている。

重症中毒症例に対しては Fairley ら¹⁸⁾の1日平均20,000単位を投与して治療した30例(糸球体腎炎合併妊婦も含む)についての報告がある。

Valentine と Baker¹⁹⁾も、重症中毒症のため連続2回子宮内胎児死亡をおこした症例の第3回目の妊娠時に、14週より抗凝固療法を施行して、38週に無事生児を得た症例を報告している。

さらに、McKay と Müller-Berghaus²⁰⁾は DIC の治療に関して1967年に、最もよい治療は基礎疾患の

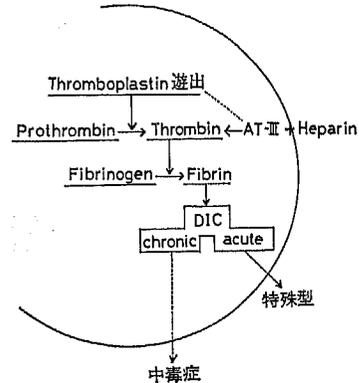


図20 中毒症に対する heparin 投与の意義 (Page21)一部改変)

治療と予防であり、さらに heparin による治療は凝固亢進をおさえるのに有効であると述べている。

1972年 Page21) は中毒症の病因について考究し、胎盤より thromboplastin が母体血中に流入して DIC を惹起する mechanism につき言及し、妊娠を継続させるためには悪循環を断ち切ることが必要で、その対策として安静とともに長期に亘る heparin 療法の実施を推奨している。(図20に示すごとく heparin・AT-III 複合体は thromboplastin および thrombin 等を阻害する)。

以上のような胎盤機能不全、子宮内胎児発育遅延、妊娠中毒症例などに対する多くの heparin 投与報告があるが、その大部分は単一的な検査についての追求成績で、総合的見地に立っての検討はほとんどなされていない。

今回、著者は前報¹⁾において報告したように、慢性 DIC および高脂血症など多面的な見地から検討を行い、さらにその対応改善策の一端についても考究した。すなわち文献的に最も多く実施されている heparin 100単位/kg 体重投与を重症中毒症例を主眼に試行し、heparin 投与前後における血液凝固学的および血清脂質に関する変化推移の検討を試み、さらに尿中 E₃ などの成績も参考として heparin 投与の意義についての検討を試みた。

中毒症妊婦においては高 thromboplastin 血症状態にあることが証明されており、今回の著者の検討においても中毒症妊婦では heparin 100単位/kg 体重投与後の PT の延長は他群のそれに比べて軽度であり、APTT の延長は正常非妊婦と非中毒症妊婦の中間にあったが、fibrinogen 値は全群軽度の減少傾向をみ、かかる点ではさらに慎重な検討が必要である。

血小板凝集能は中毒症妊婦では他群に比して有意 ($P < 0.01$) に低値をとり、heparin 投与後は軽度の減少傾向をみる。Heparin 投与と血小板機能に関しては未だ統一的な見解は出されていないが、血小板凝集のためには血小板表面上の thrombin 生成が必要で heparin はこの thrombin 生成を阻害することによって血小板凝集を抑制するとの考えも出されている²²⁾。

AT-III は、中毒症妊婦では他群に比して有意 ($P < 0.01$) に低値をとるが、しかし正常範囲内であり、また heparin 投与によっても中毒症妊婦では著変がみられない。正常非妊婦、非中毒症妊婦での heparin 投与時の AT-III の有意な減少は、AT-III と heparin が結びついて thrombin 抑制的に働き消費されるのに対し、中毒症の場合は AT-III がすでにある程度消費されている結果、もはや消費され得ない状態になっているのではと著者は考えている。さらに heparin が抗凝固作用を示すためには co-factor として AT-III が十分量なくてはならないとされており、著者の検討では蛋白量ではあるが、中毒症妊婦では 20.6mg/dl を示し、正常非妊婦の約 75%、非中毒症妊婦の約 85% を有していることを明らかにした。

Fibrin deposition と関連する血中 FDP の変化については、著者は TH 法と HC 法の 2 法で検討し、いずれも heparin 投与後は上昇することを認めたが、FDP の上昇の意義に関してはさらに今後検討を要する問題点と考えられる²³⁾²⁴⁾。

Heparin 療法の主目標は子宮胎盤循環を是正し、lipoprotein lipase の活性化と相俟って胎盤の物質輸送を正常化することを期待するものといえよう。

今後、さらに例数を重ねて胎児・胎盤機能などがどの程度改善されるかを検討する必要があることは勿論であるが、現在まで特記すべき副作用もなく、中毒症重症例に対して一応臨床的にも応用できる療法と考えられる。

VI 結 語

GI 4 点以上の重症中毒症例に heparin 投与を試行し、以下の結論を得た。

- A Heparin 10 単位/kg 体重投与による変化では、
- 1 出血傾向など副作用はまったく認められなかった。
 - 2 PTT は各群とも有意に延長した。
 - 3 血中 FDP は非中毒症妊婦、中毒症妊婦ともに

減少傾向を認めた。

4 血小板数、PT、血沈、fibrinogen は著変がみられなかった。

5 正常非妊婦では TG の著減をみるのに対し、非中毒症妊婦、中毒症妊婦ともに、かかる傾向はみられなかった。

B Heparin 100 単位/kg 体重投与時における変化では、

1 特別に加療を必要とする副作用は認めなかった。

2 凝固時間は各群とも著明に延長し、8 時間後には投与前に回復した。PT、APTT も各群とも有意に延長した。

3 Fibrinogen は各群とも軽度の減少傾向を認め、血中 FDP は各群とも有意に高値となった。

4 血小板数は各群とも著変はみられず、血小板凝集能は各群とも軽度の低下傾向をみた。

5 AT-III は正常非妊婦、非中毒症妊婦では有意に減少するが中毒症妊婦では著変がみられなかった。

6 中毒症妊婦では高値となっていた TG が heparin 投与により減少するため、Chol-TG ratio は 1.0 以上になることが多くみられた。

などの興味ある成績を得た。

以上、heparin 療法にはなお多くの問題点が残されているが、重症中毒症例に対する 1 つの対応法として応用し得るものと考えられた。今後さらに各面よりの慎重な検討を重ねて本療法の意義の究明に努力したいと考える次第である。

稿を終るにあたり、終始懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました恩師福田 透教授に深甚なる謝意を表するとともに、直接御指導いただきました飯沼博朗講師ならびに御協力いただきました教員各位に深く感謝致します。

本論文の要旨は第 9 回国際産科婦人科連合世界大会 (1979 年 10 月、東京)、第 29 回日本産科婦人科学会総会 (1977 年 5 月、秋田)、第 32 回日本産科婦人科学会総会 (1980 年 5 月、東京) において発表した。

文 献

- 1) 木村 薫：晚期妊娠中毒症における血液凝固亢進に関する研究、第 1 編 晚期妊娠中毒症における血液凝固亢進および高脂血症に関する検討。信州医誌、29：49-60、1981
- 2) 飯沼博朗、福田 透、田口良雄、山田雅人、遠藤

- 信男：妊娠中毒症における脂質代謝。産と婦，44：315-320，1977
- 3) 奥山 隆，音谷 登，佐々木勲，村田克己：ヘパリン，吉澤善作監修，pp. 101-172，講談社，東京，1979
- 4) 藤巻道男：実践止血凝固学，藤巻道男，寺田秀夫，桑島 実編，pp.106-119，医歯薬出版，東京，1980
- 5) 青木延雄：DIC の heparin 投与法と FDP 測定。日医新報，2928：133，1980
- 6) 松田 保：内科領域における FDP。日血会誌，35：628-635，1972
- 7) 飯沼博朗，藤田育子，田口良雄，遠藤信男，木村薫，福田 透：Heparin 試用時の母体代謝の変化に関する検討。産婦の世界，30：1139-1143，1978
- 8) 飯沼博朗：妊娠中毒症における高脂血症の意義に関する研究。産婦の世界，32：16-22，1980
- 9) Hoffbauer, H. und Busch, W. : In "Perinatale Medizin, Band III", Saling, E. und Dudenhausen, J.W. (eds.), pp. 221-229, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972
- 10) Schmidt, J. : In "Therapy of feto-placental insufficiency", Salvadori, B. (ed.), pp. 221-231, Springer-Verlag, New York, 1975
- 11) Buyse, F. G. C., Wormgoor, B. H., Bernard, J. TH. and Koudstaal, J. : Anticoagulant therapy of patients with repeated placental infarction. Obstet Gynecol, 43: 844-848, 1974
- 12) Krause, V. W., Böhm, W., Möller, U., Cimutta, B., Eichhorn, K.-H. und Syrbe, G. : Probleme der Heparinbehandlung bei Verdacht auf intrauterine Retardierung. Zentralbl Gynaekol, 97: 982-991, 1975
- 13) Merrill, L.K. and VerBurg, D.J. : The choice of long-term anticoagulants for the pregnant patient. Obstet Gynecol, 47: 711-714, 1976
- 14) 品川信良，永山正剛，佐々木勝次：産婦人科領域における抗凝固療法。臨と研，51：754-761，1974
- 15) Brain, M. C. and Dixon, H. G. : Heparin treatment of haemolysis and thrombocytopenia in pre-eclampsia. J Obstet Gynaec Brit Cwlth, 74: 702-711, 1967
- 16) Wernicke, K., Halberstadt, E., Gerner, R., Bastert, G. and Eckert, H. : In "Therapy of feto-placental insufficiency", Salvadori, B. (ed.), pp. 215-220, Springer-Verlag, New York, 1975
- 17) Berg, D. and Meltzer, V. : Outpatient management of placental insufficiency with heparin. J Perinat Med, 6: 141-148, 1978
- 18) Fairley, K.F., Adey, F.D., Ross, I.C. and Kincaid-Smith, P. : In "Hypertension in pregnancy", Lindheimer, M.D., Katz, A.I. and Zuspan, F.P. (eds.), pp. 103-112, John Wiley and Sons, New York, 1976
- 19) Valentine, B.H. and Baker, J.L. : Treatment of recurrent pregnancy hypertension by prophylactic anticoagulation. Br J Obstet Gynaecol, 84: 309-311, 1977
- 20) McKay, D.G. and Müller-Berghaus : Therapeutic implications of disseminated intravascular coagulation. Am J Cardiol, 20: 392-410, 1967
- 21) Page, E.W. : On the pathogenesis of pre-eclampsia and eclampsia. J Obstet Gynaec Brit Cwlth, 79: 883-894, 1972
- 22) Ardlie, N. G. and Han, P. : Enzymatic basis for platelet aggregation and release: The significance of the 'Platelet Atmosphere' and the relationship between platelet function and blood coagulation. Br J Haematol, 26: 331-356, 1974
- 23) Highsmith, R.F. and Rosenberg, R.D. : The inhibition of human plasmin by human antithrombin-heparin cofactor. J Biol Chem, 249: 4335-4338, 1974
- 24) 中林正雄，荻野雅弘，金子義晴，円羽つた子，佐藤和雄，坂元正一，武田泰彦：ヘパリンの線溶系に対する効果。臨婦産，31：589-598，1977

(55. 9. 9受稿)