原 著

妊 娠 中 毒 症 患 者 の 凝 固 ・ 線 溶 能 *

—特に血小板凝集能および血清脂質を中心として—

永 山 正 剛** 真 木 正 博** 千 葉 敦 子**
 中 村 幸 夫** 野 呂 秀 逸** 品 川 信 良**

Key words: coagulation, toxemia of pregnancy, FDP, platelet aggregation, serum lipid.

は じ め に

妊婦の血液の凝固学的な特徴として、凝固亢進状態、線溶抑制状態および高脂血状態などがあげられ、血管内血液凝固が発生しやすい状態にあると考えられている。特にいわゆる晩期妊娠中毒症患者の重症な場合には、凝固能の異常亢進を示すことがかなり以前から私たちの教室でも血栓弾性図などで認めてきた¹⁾。

さらに一方また McKay ら²⁾が主張しているように子癇の発生機序を血管内血液凝固という立場から説明する考え方もあるため、私たちはこのたび、妊娠中毒症患者の血液凝固能を、凝固第1相に関与する血小板機能の面から主として検討し他の凝固検査成績とも対比してみた。

I. 対象および方法

検査対象としては当科および関連病院に入院中の妊娠中毒症患者18例（中毒症の診断は日本産科婦人科学会中毒症委員会分類に従ったが、単に下腿に軽度の浮腫だけというような半ば生理的浮腫とでも称し得るようなものは除外した。）および対照として妊娠後半期（8～10か月）の正常妊婦30例を at random に選んだ。検査方法は下記のものについて行なった。

Fig. 1 Platelet Count in Normal and Toxemic Pregnancies.

- 1) 血小板数……Brecher-Kronkite 法。
- 2) 血小板凝集能……Bryston 社アグリゴメーターにより ADP に対する凝集能測定。
- 3) 血清 FDP 値……HAIR 法。
- 4) 血清脂質……トリグリセライド、総コレステロール、リン脂質、過酸化脂質。

* Coagulation studies in toxemia of pregnancy with special reference to the platelet aggregation and serum lipids. (The 4th Congress of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis, Nov. 28, 1975.)

** 弘前大学医学部産婦人科（〒036 弘前市相良町2），Masataka NAGAYAMA, Masahiro MAKI, Atsuko CHIBA, Yukio NAKAMURA, Shuitsu NORO & Shinryo SHINAGAWA: Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hirosaki University, Aomori, Japan.

Table 1 Platelet Count and ADP Induced Aggregation Indexes in Normal and Toxemic Pregnancies (Mean $\pm$ S.D.).

	Toxemia of Pregnancy (No. of cases)	Normal Gestation (No. of cases)
Platelet count ($\times 10^4$)	20.2 $\pm$ 8.9* (11)	28.2 $\pm$ 9.7 (30)
Aggregation indexes M (%)	68.2 $\pm$ 20.0* (18)	78.1 $\pm$ 11.7 (30)
Tm (sec.)	418 $\pm$ 109* (18)	342 $\pm$ 109 (30)
θ ($^\circ$)	17.9 $\pm$ 9.1 (18)	13.3 $\pm$ 6.9 (30)

* $p < 0.05$

Fig. 2 Maximal Aggregation Rate in Normal and Toxemic Pregnancies.

(Malonyldialdehyde 量として)

II. 成 績

1. 血 小 板 数

妊娠中毒症 11 例について行なったが、平均 $20.2 \pm 8.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であった (±以下標準偏差)。妊娠後半期の正常妊娠 30 例では平均 $28.2 \pm 9.7 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であり推計学的にも 5% の危険率で妊娠中毒症例の方が血小板数は少なかった (表 1, 図 1)。

2. 血小板凝集能

血小板凝集曲線の評価および比較には論議も多いがとりあえずこれまで一般に行なわれてきた最大凝集率 (以下 M と略), 最大凝集に達するまでの時間 (以下 Tm と略) および初期凝集角

Fig. 3 Reaction time (Tm = time between the addition of ADP and the inflection in the curve) in Normal and Toxemic Pregnancies.

度 (以下 θ と略) をもって表現した。
妊娠中毒症例 18 例の M の平均値は $68.2 \pm 20\%$ であり, Tm の平均は 418 ± 109 秒および θ の平均は 17.9 ± 9.1 度を示していた。
対照の妊娠後半期正常妊婦 30 例におけるこれらの値はそれぞれ, $M = 78.1 \pm 11.7\%$, $Tm = 342 \pm 109$ 秒および $\theta = 13.3 \pm 6.7$ 度であった。
M は中毒症例で減少しており, Tm の時間も中毒症例で延長していた。これらは推計学的にも有意の差を示した。 θ では中毒症例の方が大きかったが有意差ではなかった。しかし全体としてみると, 凝集能は中毒症例で低下の傾向が認められた (表 2, 図 2, 3)。

Fig. 4 Clinical Course and Serial M & θ Curves in a Case of Abruptio Placentae.

重症妊娠中毒症にて治療中に常位胎盤早期剥離を発生した1例を経験したが、出血性ショック時に著明な血小板機能の低下を認めた(図4)。

3. 血清 FDP 値

妊娠中毒症18例については $80 \mu\text{g/ml}$ 以上の陽性例が5例(27.8%)より最高 $1280 \mu\text{g/ml}$ のものも1例認められた。一方対照正常妊婦では2例(8.7%)であり最高でも $160 \mu\text{g/ml}$ であった。妊娠中毒症例では FDP 陽性率が高く線溶亢進の事実のあったことを示すものと思われる。

4. 血清脂質

1) トリグリセライド：妊娠中毒症9例について検査を計なったが平均値は 338mg/dl であった。妊娠後半期正常妊婦31例のそれは 222mg/dl を示していた。

2) 総コレステロール：妊娠中毒症9例では平均 284mg/dl であり、妊娠後半期正常妊婦では 242mg/dl であった。

3) リン脂質：妊娠中毒症9例の平均値は 393mg/dl であるが妊娠後半期正常妊婦のそれは 307mg/dl であった。

4) 過酸化脂質：Malonyldialdehyde 量をも

ってその指標としたが、妊娠中毒症9例での平均値は 16.1nmol/ml を示していた。以上血清脂質は全般的に中毒症例が高値を示していた。

III. 考 案

血管内血液凝固が妊娠中毒症の原因あるいは二次的変化であり得るとの考えはPritchard³⁾ や Kaeser⁴⁾ の報告にもみられるが、McKay らがモデル実験でこれを立証した業績は高く評価される。

血小板数に関して最近の Davidson⁶⁾ らの報告によると中毒症重症例で著明に減少しており26例中6例(23%)は10万以下であったとしている。私たちの成績でも妊娠後半期の正常妊娠に比して明らかに減少しており、DIC の指標の一つとされる血小板減少は確かに認められたが10万以下の減少例は臨床経過中に常位胎盤早期剥離を起こした1例で早剥発症時に認められたもののみであった。

血小板機能については粘着能は亢進するとの報告があり凝集能もまた亢進を示したといわれている。しかし私たちの今回の成績ではむしろ全般的にみて低下の傾向を示していた。これはひとつには中毒症例では血中 FDP の増加が認

められることからあるいは FDP による凝集阻止によるものかも知れない。しかし一方血小板数減少のことを考慮するならば、凝集能のよい血小板はすでに採血後凝集を起こしてしまい遠心時にこれらが除かれるために残った凝集能の悪い血小板のみが測定されるという場合もありうることを念頭におかねばならないと思う。

妊娠中毒症時に線維素原量やプラスミノーゲンは増加するとの報告が多く、FDP もまた一般に増加が認められるようである。私たちの教室ではすでに線維素原量やプラスミノーゲン量が増量することを報告を行なっているが、FDP についてもやはり今回の成績の如く増加を認め、しかもなかには $1280 \mu\text{g/ml}$ の高値を示した 1 例もあった。妊娠時には高脂血症を呈することが知られているが、これは病的なものではなくむしろ生理的変化ともされている。しかし妊娠中毒症時や糖尿病では異常な高値を示すことの報告がある。これらの変化が妊娠中毒症時の凝固能や血小板機能との関連の深いことを考えて、私たちも血清脂質を測定してみたが、例数はまだ少ないがトリグリセライド、総コレステロール、磷脂質、過酸化脂質いずれも中毒症で高値を示していた。

総括および結論

- (1) 血小板数は妊娠中毒症例では減少していた。
- (2) 血小板凝集能では中毒症例において、最大凝集率の減少、最大凝集に至る時間の延長および初期凝集角の増大などを認め全体として凝集能低下の傾向がうかがわれた。
- (3) 経過中、常位胎盤早期剝離を併発した 1 例では特に著明な凝集能低下を認めた。
- (4) FDP 値は中毒症例で増加を認めた。これは血小板凝集阻害とも関連するものと思われる。
- (5) 血清脂質は全般的に著明な増加が認められ、過酸化脂質の増加傾向も認められた。

本研究の要旨は第 4 回血栓および止血に関する討議会において発表した。発表の機会を与えられた帝京大学安部 英教授に深謝します。

文 献

- 1) 品川信良：“分娩と出血”金原出版、東京、1970。
- 2) McKay, D.G., and Goldberg, V.E.: Pathogenesis of anatomic changes in experimental toxemia of pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, **21**; 651~658, 1963.
- 3) Pritchard, J.A., Weisman R. Jr., Ratnoff, O.D. and Vosburgh, G.J.: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, **250**; 89~98, 1954.
- 4) Kaeser, O.: Das haemorrhagische Syndrom in der Geburtshilfe: Schweiz. Med. Wochenschr., **86**; 991~996, 1956.
- 5) Davidson, E.C.Jr. and Phillips, L.L.: Coagulation studies in the hypertensive toxemia of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **113**; 905~910, 1972.

<ABSTRACT>

Coagulation Studies in Toxemia of Pregnancy with Special Reference to the Platelet Aggregation and Serum Lipids

by

Masataka NAGAYAMA, Masahiro MAKI, Atsuko CHIBA, Yukio NAKAMURA, Shuitsu NORO and Shinryo SHINAGAWA

from

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hirosaki University, Hirosaki, Japan.

Disseminated intravascular coagulation has been suggested as a cause or an important secondary mechanism in toxemia of pregnancy. In order to clarify this evidence platelet count, aggregation, FDP, and serum lipids were studied on 30 normal pregnant women and 18 women with severe toxemia of pregnancy.

The following results were obtained:

1. The platelet count decreased slightly in severe toxemia of pregnancy as compared with the third trimester of normal pregnancy.
2. In severe toxemia of pregnancy, the rate of platelet aggregation induced by ADP was

lower than of normal pregnancy.

3. In one case with abruptio placentae, platelet aggregation rate had fallen considerably at the time of hemorrhagic shock.

4. FDP and serum lipids levels showed a marked increase in severe toxemia of pregnancy than in third trimester of normal pregnancy.
-