

特集

産科的DICと治療

真木正博*

まず、既発表の症例ではあるが¹⁾、羊水塞栓症の症例について、そこにいかなる病態生理が関与していたかを考える。次に、その病態生理からみて、産科DICの治療はいかにあるべきかについて述べる。

I. 羊水塞栓症の症例

患者：27歳，初産婦，妊娠39週

妊娠経過：妊娠末期に軽度浮腫を認めたのみで、特別な異常を認めなかった。

現病歴：10月29日，8時に分娩のため入院したが、当日は腹部緊張程度で、本格的な陣痛には至らなかった。10月30日には、PGE₂ 6錠を内服させたが、やはり効果的な陣痛は発来しなかった。10月31日午前には子宮口4cmに開大したが、微弱陣痛の状態であった。12時30分よりオキシトシン点滴を開始した。分娩経過は順調で21時15分に子宮口は全開大し、21時48分に、2,900gの男児を自然分娩した。分娩時の出血量は200mlで、その後約1時間は認むべき異常はなかった。23時になって、波状の出血があり、総出血量は400ml程度であったが、ショック域まで血圧は低下し、患者は息苦しさを訴えた。23時20分には血圧測定不能となり、種々救急処置を施したが、23時30分には呼吸および心停止の状態となった。蘇生術により一時は回復したが、翌11月1日午前1時には定型的なDIC検査所見を呈し、異常発生後約7時間目の6時16分には死亡と判定せざるを得なかった。余りにも急激な経過での死亡のために、原因究明のためにということで、遺族にいろいろ説明をしたところ、非常に協力的で剖検の許可をい

ただいた。

剖検所見：肺血管には、羊水中の上皮成分、脂肪球の多数の塞栓、hCG陽性の絨毛組織片を認めた。以上の所見は羊水塞栓の合併を物語る。肉眼的には腎皮質の充血が著明であったが、組織学的にはフィブリン血栓は軽度であった。

本症例の不可解な点：羊水塞栓は羊水の母体循環への流入によって起こる。羊水塞栓の症状は羊水流入の可能性のある時期、つまり妊娠中から分娩直後に起こるのが通常である。本症のように、分娩後1時間も経過してから発症するというのはいかにも不可解である。羊水中の浮遊成分による肺塞栓なら、流入のほぼ直後に起こるはずである。羊水中の凝固促進物質によるDIC症状も、流入後間もなくみられるはずである。抗原抗体反応的なものなら、流入直後か、さらにずっと遅発的になるに違いなく、分娩後、約1時間というのは、いかにも中途半端な発症である。分娩後は羊水はほとんど流失してしまうので、分娩後のごく僅かの残留羊水の母体血中流入を除いて、羊水塞栓を発症させるほどの羊水流入が分娩後に起こるとも考え難い。では、なぜこのような遅発性ないしはlag timeを置いた発症の仕方をするのだろうか。

推測にしか過ぎないが、生体にはDICに対する防御機構があって、ある程度、耐え得る力があるのではないかと考えられる。その防御機構とは次のようなものである¹⁾。

II. DICに対する生体防衛反応

血液凝固に関与する凝固酵素は非活性型の酵素原(proenzyme, zymogen)として存在している。非活性型を保つためには、血管内皮がintactで、nonwetableでなければならない。血管内皮に多

*秋田大学産科婦人科

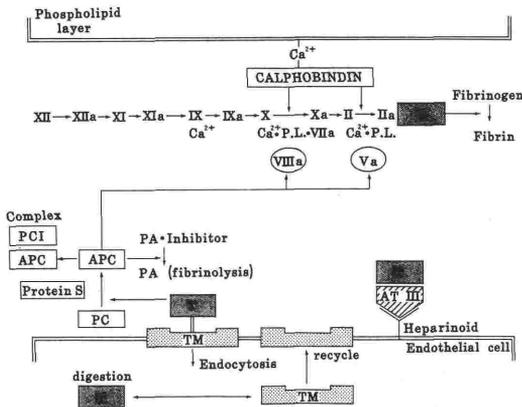


図1 血管内皮や絨毛上皮における抗血栓機序 (T: トロンビン, TM: トロンボモジュリン)
注: PG系, 線溶系, 血小板系の抗血栓機序は含めていない。

少の傷害があっても、多数の抗血栓機序が血管壁に存在していて、血栓やDICの顕性化を防いでいる。血管壁上の抗血栓機序には次のようなものがある(図1)。

1. 血管壁多糖類硫酸エステルアンチトロンビンⅢ

アンチトロンビンⅢは血中に存在する分子量67,000の糖蛋白体である。アンチトロンビンⅢはトロンビンの他、活性第XII, XI, X, IX因子などの凝固酵素をも阻害する。その作用は比較的緩徐であるが、進行性に阻止する。しかし、ヘパリンやヘパリン様物質があると反応は瞬時に加速される。血管壁にはヘパリノイドが存在していて、アンチトロンビンⅢとの協調で抗血栓的に作用している。一般にアンチトロンビンⅢが50%以下に低下すると、ヘパリンの効果は不良になってくる。

2. トロンボモジュリン-トロンビン-プロテインC

血管壁にはトロンボモジュリンと称するトロンビン受容体が存在する。血中に生じたトロンビンはフィブリノゲンに作用して、これをフィブリンとして凝固させることはよく知られている。ところが、このトロンビンが血管壁のトロンボモジュリンと結合すると、トロンビンとしての凝固作用を失ってしまう。そればかりでなく、血中に存在するプロテインCを活性化する。活性化プロテインCはトロンビンの作用で分子修飾を受けた第V

AcAQLRGTVTDFPGFDERADAETLRKAMKGLGTDEESILTL
LTSRSNAQRQEISAAPKTLFGRDLLDDLKSELTGKFEKLI
VALMKPSRLYDAYELKHALKGAGTNEKVLTEIIASRTPEE
LRAIKQVYEEYESSLEDDVVGDTSGYQRLVLLQANR
DPDAGIDEAQVEQDAQALFQAGELKWTDEEKFITIFGTR
SVSHLRKVFDKYMTISGFQIEETIDRETSGNLEQLLLAVV
KSIRSIPAYLAETLYYAMKGAGTDDHTLIRVMVSRSEIDL
FNIRKEFRKNFATSLYSMIKGDTSYKALLLLCGEDD

図2 Calphobindinのアミノ酸配列

因子(Va)や第VIII因子(VIIIa)を分解して非活性型としてしまう。このようにして、トロンビンはトロンボモジュリンと協同して、凝固系に対して制御的にも作用するのである。

3. 線溶系

血管壁には tissue plasminogen activator (t-PA) と称されるプラスミノゲンアクチベーターが存在し、血中のプラスミノゲンに作用して、これを活性化、プラスミンとして、フィブリン分解にあたる。DICの場合はプラスミン活性が亢進し、折出したフィブリンの溶解除去にあたり、循環を保とうとする。

4. カルフォバインディン

私たちは胎盤から全く新しいタイプの抗凝固物質を発見し、そのアミノ酸配列や作用機序を明らかにした。胎盤の絨毛表面に存在し、絨毛間腔の循環保持に関与しているものと考えていたが、血管の内皮にも存在し、抗凝固的に作用していると考えられる。その主な性状をあげると、次のとおりである²⁾。

(1) 本物質は等電点が4.9、アミノ酸319個からなる分子量約36,000の蛋白質である。

(2) ヒト胎盤由来 cDNA ライブラリーより、この遺伝子をクローニングし、一次構造を決定した(図2)。

(3) 大腸菌で組換えカルフォバインディンを作ること成功した。

(4) 本物質は Ca⁺⁺ を介して、リン脂質と結合するので、calcium-phospholipid-binding protein という意味で calphobindin と名づけた。

(5) 本物質は Ca⁺⁺ とリン脂質の関与する凝固系を抑制する。従って、プロトロンビン時間や活性部分トロンボプラスチン時間を延長させる作用を有する。しかし、トロンビンや Xa そのものを抑制する作用はない。

(6) フォスフォリパーゼ A₂ の阻止作用をも持

っており、リポコルチンとの構造上の homology もみられる。

5. 血小板凝集抑制物質、その他

血管壁には ADP 分解作用を持つ血小板凝集抑制物質、PG 系のプロスタサイクリン (PGI₂) など存在していて、抗血栓的に作用している。その他、網内系は折出フィブリンを貪食して、スカベンジャーとして働く。

いずれにしても、以上のような諸種の抗血栓因子が、それぞれの分担に応じた働きをしていると考えられる。しかし、それぞれの機能には限界、capacity があって、それを越えれば抗血栓作用を失ってしまう。

ウサギにおけるエンドトキシン注入実験でも、最初のうちは DIC に対する防衛機構が働いているためか、凝血学的には DIC の所見が進行しているにもかかわらず、臓器におけるフィブリン血栓の所見には乏しい。ところが、6時間を過ぎる頃から腎のフィブリン血栓は急激に著明になってくる。つまり、6時間を過ぎる頃から、防衛機構に破綻を来し、急激に顕性化してくるものと考えられる。

先に提示した羊水塞栓症の症例でも、初めのうちは、アンチトロンビン系、トロンボモジュリン系、その他の制御機構がよく働き、DIC の顕性化が抑えられているが、そのうちアンチトロンビンⅢの低下、トロンボモジュリンの capacity が限界となり、DIC は悪循環的に増悪したものと考えられる。

Ⅲ. DIC の治療

1. 早期発見と早期治療

DIC はその原因が排除されなければ、治療は難しい。また、完全な DIC の状態 (established DIC) になってしまうと、その治療も難しい。

原因の早期発見、早期治療、予防こそ重要である。図3は早剥の場合、その発症から治療開始までの時間と DIC スコアおよび急性腎不全発症率との関係を見たものである⁴⁾。治療開始が遅れば遅れるほど、DIC スコア (後述) は高くなり、腎不全の発症率が高くなることを示している。したがって、早期治療の重要性が肯かれる。

DIC の診断上、もっとも重要なことは、DIC を起こし易い基礎疾患を銘記しておくことである。

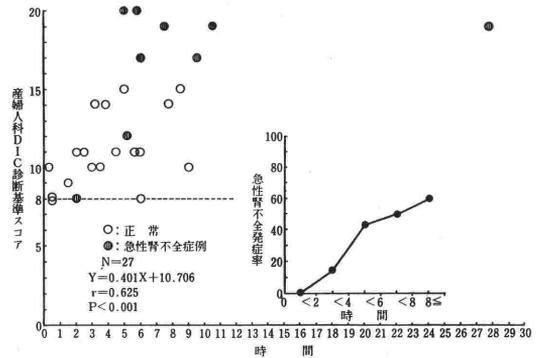


図3 早剥発症より治療開始までの時間と DIC スコアおよび急性腎不全発症との関係

また、産科の急性 DIC の診断には、検査成績に余りこだわることなく、主として基礎疾患の状態や症状などから早く診断するようにする。表1はこのような目的のために策定された DIC スコアである⁵⁾。

DIC の治療は、その基礎疾患の種類によって異なる。産科 DIC の基礎疾患、基礎疾患別にみた DIC の成因および治療方針をあげると表2の通りである。

産科 DIC は一般に急性であり、ショックを伴うことが多いので、救急処置の ABC のプログラムに従って、もれのない処置を行う (表3)。

2. 基礎疾患の排除

産科 DIC のほぼ半数を占める早剥を始め、妊娠中毒症、死児稽留症候群など、妊娠を終了させることによって、原疾患が排除され、DIC も早急に改善されることが多い。

3. 薬物療法

DIC という状態は凝固系、線溶系、キニン産生系などに関与する蛋白分解酵素が異常に活性化された状態であり、intravascular proteolytic state などともいわれる。したがって、種々のセリンプロテアーゼインヒビター (表4) が用いられる。

(1) ヘパリン

基礎疾患の排除が不可能か容易でない場合にのみ用いられ、基礎疾患の排除が容易な早剥などの場合はほとんど使われない。産科領域では、羊水塞栓、不適合輸血、HELLP 症候群などの場合にヘパリン療法が行われる。

妊娠中毒症や敗血症 DIC、妊娠性急性脂肪肝などもヘパリン療法の対照となり得る。最近、低分

表1 産科 DIC 診断基準 (真木・寺尾・池ノ上)

I. 基礎疾患*	点数
a. 常位胎盤早期剥離	
• 子宮硬直, 児死亡	〔5〕
• 子宮硬直, 児生存	〔4〕
• 超音波断層所見および CTG 所見による早剥の診断	〔4〕
b. 羊水栓塞症	
• 急性肺性心	〔4〕
• 人工換気	〔3〕
• 補助呼吸	〔2〕
• 酸素放流のみ	〔1〕
c. DIC 型後産期出血	
• 子宮から出血した血液が低凝固性の場合	〔4〕
• 2000 ml 以上の出血 (出血開始から24時間以内)	〔3〕
• 1000 ml 以上 1000 ml 未満の出血 (出血開始から24時間以内)	〔1〕
d. 子癇	
• 子癇発作	〔4〕
e. 重症感染症	
• 発熱にショックを伴うものまたは菌血症エンドトキセミア	〔4〕
• 稽留熱または弛張熱	〔1〕
f. その他の基礎疾患	〔1〕
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	
• 無尿 (≤ 5 ml/hr)	〔4〕
• 乏尿 ($< \leq 20$ ml/hr)	〔3〕
b. 急性呼吸不全 (羊水栓塞症を除く)	
• 人工換気または時々の補助呼吸	〔4〕
• 酸素放流のみ	〔1〕
c. 心, 肝, 脳, 消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える	
• 心 (ラ音または泡沫性の喀痰など)	〔4〕
• 肝 (可視黄疸など)	〔4〕
• 脳 (意識障害および痙攣など)	〔4〕
• 消化管 (壊死性腸炎など)	〔4〕
d. 出血傾向	
• 肉眼的血尿およびメレナ, 紫斑, 皮膚粘膜, 歯肉, 注射部位などからの出血	〔4〕
e. ショック症状	
• 脈拍 ≥ 100 /分	〔1〕
• 血圧 ≤ 90 mmHg (収縮期) または40%以上の低下	〔1〕
• 冷汗	〔1〕
• 蒼白	〔1〕
III. 検査項目	
• 血清 FDP ≥ 10 μ g/ml	〔1〕
• 血小板数 $\leq 10 \times 10^4$ /mm ³	〔1〕
• フィブリノゲン ≤ 150 mg/dl	〔1〕
• PT ≥ 15 秒 ($\leq 50\%$) またはヘパプラスチンテスト $\leq 50\%$	〔1〕
• ATIII ≤ 18 mg/dl または $\leq 60\%$	〔1〕
• 赤沈 ≤ 4 mm/15 min または ≤ 15 mm/hr	〔1〕

* 基礎疾患スコアは, 各基礎疾患項目の中から, 1項目のみ選択する。

8点以上になったら, DIC としての治療を開始する。

表2 産科領域にみられるDICの成り立ちと治療方針

疾患名	DICの成立機序	基本的管理方針
早剥	胎盤後血腫からの血清成分(活性化凝固因子を含む)の母体血中流入. 胎盤や脱胎膜からの組織トロンボプラスチン流入	血清成分や組織トロンボプラスチン流入防止のための早期娩出をはかる
羊水塞栓症	羊水中浮遊片による肺循環の機械的閉塞, その結果としてのアシドーシス, 羊水浮遊片による接触因子の活性化. 羊水中の組織トロンボプラスチン様物質(肺表面活性物質)の流入	強力な呼吸管理 発症直後にヘパリン療法 3,000~5,000単位 one shot 静注
DIC型後産期出血	羊水塞栓症の軽症例と考えられる	止血機構改善(輸血, フィブリノゲン)ヘパリン無効, 産科的止血法
妊娠性急性脂肪肝	肝壊死による組織トロンボプラスチン流入 ATIII低下	肝庇護, ATIII, ヘパリン療法, 血漿交換
妊娠中毒症・子癇	胎盤からの凝固促進物質流入	妊娠の継続中止
死児稽留症候群	壊死胎児, 胎盤からの組織トロンボプラスチン流入	止血機構改善後内容除去術
不適合輸血, 急性溶血 HELLP症候群	溶血による赤血球からのADPおよびトロンボプラスチン様物質の放出	補液と利尿剤によるヘモグロビンの洗い流し, 発症直後ならヘパリン療法
重症ショック	アシドーシス, 組織崩壊によるDIC	原疾患排除, アシドーシス補正
敗血症ショック	細菌または内毒素による血管皮内障害, 血小板崩壊	抗生物質, 静注性γグロブリン, 副腎皮質ホルモン, 病巣摘除, 血漿交換

HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

表3 救急処置のABCのプログラム

A Airway	気道の確保
B Breathe	呼吸管理
C Circulate	循環の管理
Cut-down	そのために, 血管を確保し, 輸血, 輸液を行う.
Cannulation	循環状態の良否の目安として留置カテーテルを入れ, 尿量をみる.
Catheterization	必要に応じて, 中心静脈圧も測定する.
CVP	
D Drugs	薬物療法
Doctors	Doctors(人手)を呼べ
DIC	DICを合併していないか
Diagnosis	診断は確かか
E ECG	心電図
Electronics	MEをフルに使っての管理
Electrolytes	電解質のアンバランスはないか
Entry	記載は詳細に
F Fibrillation treatment	除細動
G Gauge	評価反省
	処置や治療に誤りはないか
	今後の見通しはどうか
H Hypothermia	低体温療法
pH	アシドーシスはないか
Ht Hb	血液状態はよいか
	低Htも高Htも危険である
I ICU	集中管理
P Posture	体位はよいか(例: 仰臥位低血圧症候群)
Postshock care	ショック後の合併症注意
R Remove the etiologic factors	原因は早く除くように努力

表4 DICの治療に用いられるプロテアーゼインヒビター

	メシル酸ガベキサート (FOY)	ヘパリン	アプロチニン (トラジロール)	t-AMCHA (トランサミン)	アンチトロンビン Ⅲ(アンスロビン, ノイアート)	ウリナスタチン (ミラクリッド)	
起 源	化学合成物質	硫酸ムコ多糖類 (ウシ, プタの肝 臓肺臓, 腸粘膜 から得られる)	ペプチド (哺乳動物の肺 臓から得られ る)	化学合成物質	血漿蛋白	尿中トリプシン インヒビター	
分 子 量	417.48	6,000~20,000	6,513	157	67,000	67,000	
1	抗トロンビン作用 (+)	(+) AT-Ⅲを必要とする	弱い	(-)	(+)	(-)	
2	抗プラスミン作用 (+)	(-)	○	○	(-)	(-)	
3	抗キニン作用 (+)	(-)	○	(-)	(-)	(-)	
4	抗トリプシン作用 (+)	(-)	○	(-)	(-)	(+)	
5	血小板凝集抑制作用 (+)*	(+)*	(-)	(-)	(-)	(-)	
用法 ・ 用量	1日量	20~39 mg/kg の範囲内	5,000Uの少量 療法から3~ 40,000Uの大量 療法までである	50~100万	2,000~ 3,000 mg	3,000単位	25,000~ 50,000単位
	用法	点滴静注	少量では腹壁皮下注射または, 点滴静注	点滴静注	点 滴 または 静 注	静 注	点滴静注
注 意 事 項		アンチトロンビン濃度が低下すると無効となる過剰投与による出血助長に注意する	線溶亢進による出血傾向にのみ使用				動物での乳汁移行が知られている

以上の他, FOY 類似作用の FUT, 抗トロンビン作用を持つ合成品 (MD 805) などがある。

* トロンビンによる凝集を抑える

子ヘパリンが出血性副作用が少ないなどの理由で, 検討が進められている。血中アンチトロンビンⅢが50~60%以下に低下してくると, ヘパリンの作用は低下する。

(2) アンチトロンビンⅢ

ヘパリンの存在下で, この抗凝固活性は強く加速される。しかし, 時間的要素を無視すれば, ヘパリンの存否に関係なく, 1分子対1分子比で, 活性化凝固因子を不活化する。

産科領域の DIC では分娩や帝王切開などで, 大きな創面を持っていることが多く, ヘパリンの使用がためらわれることが多い。そのような場合はアンチトロンビンⅢの単独療法でも, FOY などにも優るとも劣らない治療成績が得られる⁶⁾。

(3) 広域性セリンプロテアーゼインヒビター
アプロチニンや FOY は抗凝固作用, 抗カリクレイン作用, 抗プラスミン作用があり, DIC の場合によく用いられる。

(4) 抗プラスミン剤

トランサミンがプラスミンに対する特異的インヒビターである。前述のアプロチニンやFOYにも抗プラスミン作用がある。DICにおける線溶は血栓を溶解除去し、循環を保つための防衛反応ともいえるもので、防衛線溶などともいわれる。従って、DICの場合に抗プラスミン剤を用いることは原則として禁忌といえる。しかし、強い線溶のために血栓溶解性出血が起こり、生命を脅かすこともある。そのような場合は救命の目的で抗プラスミン剤を使わざるを得ない。ただし、止血したからできるだけ早目に使用を切りあげ、2日も3日も使うということはない。

(5) その他の止血剤

凝固促進作用を持つ組織トロンボプラスチン製剤や蛇毒成分などは、DICの場合には用いない。アドレノクローム剤やプレマリンなどは無難な止血剤といえる。

(6) ウリナスタチン

抗トリプシン使用を持つ物質で、膜安定化作用があり、ショックの場合に用いられる。

(7) 副腎皮質ホルモン

静注性のソルメドロールなどがよく用いられる。100 mg/kg/day ぐらいの大量療法を行う。

(8) pH の補正

アシドーシスはDICを悪化させるので、アシドーシスは十分に補正しておく必要がある。

おわりに

DICを治療する場合、基礎疾患の早期排除がもっとも重要であるが、またDICの場合にみられる生体防衛機構を念頭に入れておく必要がある。

トロンボモジュリン、プロテインC、カルホバインディンなど次世代の抗DIC剤として期待される。

ヘパリンやヘパリノイドも血管壁に固定化されるようなものなら理想的といえよう。

文 献

- 1) 真木正博：産科DIC. 臨婦産, ○:○○, 1988.
- 2) 真木正博・他：胎盤における抗血栓機序. 産婦血液, 12, 41-48, 1988.
- 3) 真木正博：カルシウム-リン脂質結合蛋白質の機能. 日本医事新報, 3349, 13-18, 1988.
- 4) 寺尾俊彦, 真木正博, 池ノ上克：DIC からみた常位胎盤早期剥離40症例の解析. 産婦治療, 55, 332-340, 1987.
- 5) 真木正博, 寺尾俊彦, 池ノ上克：産科DICスコア. 産婦治療, 50, 119-124, 1985.
- 6) 真木正博・他：産婦人科領域のDICに対するBI6.613 (アンチトロンビンⅢ濃縮製剤)の臨床評価. 産婦治療, 53, 471-482, 1986.