

## 4. 流早死産の血液学的・血清学的研究

### ④ 流産誘発因子としての血中メトヘモグロビンおよび還元グルタチオンの意義

日本医科大学第2病院産婦人科教室

荒木 勤  
武井 邦彦  
庄野 哲史

#### 研究目的

従来まで流産および分娩前胎児死亡 (Antepartum Fetal Death) の原因は種々あげられてきたが、なかには原因が明確に把握できない例がかなり認められる。他方妊娠経過における血中メトヘモグロビン (Met Hb) 量の増加は、必然的に子宮、胎盤、胎児等に Anoxia を招来させ、臓器組織の酸素呼吸面での障害となってくる。妊娠時に出現する生理的 Met Hb 血症 (臨床症状は殆んど認められない) が流産および胎児死亡の原因との間に如何なる関連性を有するか、また、Met Hb 還元物質の一つである還元型グルタチオン (GSH) が如何なる役割を果しているかを血液学的見地に立って追求することを目的とした。

当院外来および入院患者のうちから、妊娠2カ月より10カ月までの正常妊婦201例、妊娠初期の異常妊娠91例 (切迫流産49例、稽留流産15例、胞状奇胎10例、子宮外妊娠6例、原因不明の分娩前胎児死亡10例、原因不明の常位胎盤早期剝離1例)。正常分娩を経過した産褥30日目の経産婦20例および健康非妊婦20例を対象とした。

#### 実験結果

1) 妊娠各期における正常妊婦血中 Met Hb 濃度および GSH 量

健康非妊婦20例の血中 Met Hb 濃度は最高2.26%、最低0.64%でその平均値は1.45±0.81%であった。又同一症例の非妊婦血中GSH

量は最高35.53 mg/dl、最低26.27 mg/dlでその平均値は30.9±4.6 mg/dlであった。

また、妊娠経過では妊娠16週を前後して急速に上昇しはじめ、妊娠28週前後でその増加は最大となり、非妊娠時の約3倍に達した。この増量傾向も逆に妊娠28週以後では次第に減少し、産褥1カ月目では全例非妊娠時の正常値まで復帰することが認められた。

一方、GSHについても、妊娠週数の増加における Met Hb 形成と逆相関を呈しながら減少し、Met Hb 濃度が最高となる妊娠28週前後でGSH量は減少となった。28週以後ではMet Hb濃度の減少にしたがってGSH量は増加し、正常閾値まで回復することを認めた。これらの事実から、還元機構の一つを司る赤血球内GSHがMet Hb形成に強く関与し、その両者は量的にもほぼ比例して変動することが示唆された。

2) 異常妊娠時の Met Hb 濃度および GSH 量  
i) 切迫流産

妊娠7週から12週の妊娠初期において、内分泌不全、子宮および頸管因子等を除外し、免疫学的妊娠反応8倍尿陽性例のいわゆる原因不明とみなされる切迫流産患者および原因不明の稽留流産例の Met Hb レベルを検討した。(図1) 図1 (左) で明らかのように正常妊婦と比較してみても、切迫流産例 (2倍) および稽留流産例 (3.5倍) ともその値は正常妊婦における正常値よりはるかに高値を示した。なお、高値を呈する流産例のうちでも稽留流産例の方が Met Hb 濃度は有意をもって上昇していた。

また、同症例における GSH 量を検討 (図1

(右)したところ、Met Hb 濃度と逆相関関係をもって逆に正常妊婦のそれよりも減少していた。GSH においても稽留流産例に最も低値を呈していた。さらに Met Hb および GSH の動態が実際の臨床症状と如何なる関係をもつかを検討してみた。その結果、出血単独例 ( $3.83 \pm 0.86\%$ ) よりも出血と下腹部痛を合併するものは Met Hb 濃度  $4.86 \pm 2.09\%$  と高値を示し、予後不良例はさらに  $5.70 \pm 2.26\%$  と高濃度を示した。他方、GSH 量は Met Hb 濃度上昇とは逆に減少する傾向を示した。

### 3) 胞状奇胎および子宮外妊娠における Met-Hb 濃度および GSH 量

妊娠 12 週以内に発見された胞状奇胎 10 例の Met Hb は、この時期の正常妊娠例の平均値  $2.92 \pm 0.62\%$  と比較してやや低値をとり、Met Hb 血症の出現は全く認められなかった。一方 GSH についても胞状奇胎例では  $2.48\text{mg/dl}$  であり、これらに有意差を認めることはできなかった。なお、子宮外妊娠患者 6 例の Met Hb の平均濃度も正常妊娠例よりやや低く、GSH 量は変らなかった。さらに、子宮外妊娠におけるダグラス穿刺血液の Met Hb、GSH 量も母体血同様、正常母体血中との間に明らかな差はなかった。

### 4) 分娩前胎児死亡例における Met Hb および GSH 量

原因不明の分娩前胎児死亡 15 例について Met-Hb および GSH 量を測定した結果を表 1 に示した。15 例中 9 例 (60%) はその Met Hb 濃度は正常閾値を遙かに逸脱して比較的高値を示した。また 4 例 (26.9%) は正常範囲内に存在し、他の 2 例 (13.1%) は正常妊娠レベルより低値を示していた。

一方、分娩前胎児死亡 12 例での GSH 量は僅か 3 例のみ低値を示し、逆に 12 例中 6 例 (50%) はむしろ正常レベルより高値を呈するという興味ある結果をえた。なお、原因不明の常位胎盤早期剝離例においての Met Hb 濃度は  $2.112\%$  といままでに見られないような高値を示し、GSH 量は  $6.25\text{mg/dl in blood}$  と非常に低い値を示した。この事実は、胎盤組織への酸素供給の欠乏を招来せしめ、胎盤の変性、壊死から剝離にま

で移行し、胎児死亡が起りうる事が推測される。

## 考 察

Met Hb は酸素と結合することができないばかりでなく、血液中の他の正常 Hb の酸素機能に対し種々影響を及ぼしてくる。とくに、Met Hb 増量は組織・臓器への酸素供給に支障をきたし、組織の Hypoxia が著明となる。したがって、生理的妊娠という過程においても、妊娠 3 カ月以降は常に血中では、その濃度こそ比較的的低値ではあるものの Met Hb 血症 (症状は一般に不明瞭) という環境下にあるため、胎児および胎盤組織はある程度 Hypoxic stress 下におかれていることが示唆された。

## 要 約

母体が二次的 Met Hb 血症を亢進させる酸化剤、とくに食品添加物である亜硝酸ナトリウム、硝酸等および Hb の酸化剤として作用するサルファ剤、フェナセチン等の薬剤を連日持続的に妊婦が多量に摂取する場合、胎盤および胎児を Hypoxic さらには Anoxic の状態に陥いらせ、流産ならびに子宮内胎児死亡の原因ともなりかねないので注意すべき問題点であろう。

### I. 発表論文 (S50 年度)

#### 1) 河村堯, 荒木勤, 室岡一

新生児低酸素症における自主的生体防禦機構  
日産婦誌, 27, 399, 1975

#### 2) 武井邦彦, 荒木勤, 川崎尚和, 河村, 木村貴, 小宅正博, 室岡一

流産誘発因子としての血中メトヘモグロビン消長に関する研究  
日産婦誌, 27, 848, 1975

#### 3) 荒木勤

著書 (分担)

あすへの産婦人科展望

現代医学シリーズ '75

橋口精範, 林基之, 坂元正一, 室岡一編集

#### 1. 妊娠とヘモグロビン

金原出版KK

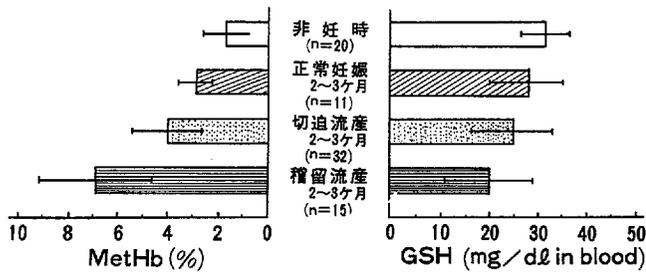
- 4) 三浦宏平, 武井邦彦, 町田利正, 石川孝次, 後藤正紀, 荒木勤, 室岡一  
分娩前胎児死亡例の原因に関する血液学的アプローチ: 日医大誌, 42, 408, 1975
- 5) 荒木勤  
ヘモグロビンの機能調節:  
日医大誌, 42, 397, 1975
- 6) 室岡一, 荒木勤  
胎児管理:  
周産期医学, 6, 6, 1976

II. 学会発表 (S50年度)

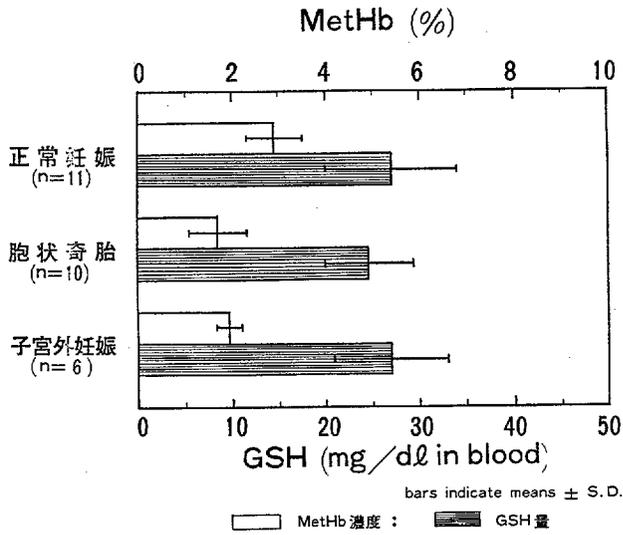
- 1) 荒木勤, 武井邦彦, 河村, 川崎尚和, 三浦宏平, 力武義之, 室岡一, 兼子和彦  
原因不明の子宮内胎児死亡例におけるメトヘモグロビン動態。  
第152回 日本産科婦人科学会神奈川地方部会 S.50.7.5 於東海大医学部

- 2) 三浦宏平, 武井邦彦, 町田利正, 石川孝次, 後藤正紀, 荒木勤, 室岡一  
分娩前胎児死亡例の原因に関する血液学的アプローチ。第43回日本医科大学医学会総会 S.50.9.27 東京・千駄木
- 3) 荒木勤  
ヘモグロビンの機能調節 (特別講演)  
第43回 日本医科大学医学会総会 S.50.9.27 東京
- 4) 荒木勤, 川崎尚和, 武井邦彦, 力武義之, 小宅正博, 室岡一  
妊娠初期の流産の成因に関する赤血球内2,3-DPGの意義。  
第28回 日本産科婦人科学会学術講演会発表予定  
昭和51年5月24日 於長野県松本市

妊娠初期における流産患者のMetHbおよびGSH濃度

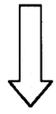


bars indicate means  $\pm$  S.D.

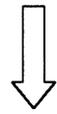


子宮内胎児死亡例におけるMetHbおよびGSH値

No.	氏名	妊娠週数 (W)	臨床診断	MetHb (%)		GSH mg/dl (Blood)	
				母	児	母	児
1	M. K.	13	missed Ab.	5.91	—	24.8	—
2	M. K.	14	同上	4.93	—	33.8	—
3	T. K.	14	同上	5.43	—	4.7	—
4	O. M.	16	Antepartum fetal death	2.47	4.02	18.63	24.39
5	N. A.	21	同上	4.55	5.02	27.32	21.05
6	T. H.	23	同上	8.09	8.57	38.80	34.76
7	F. K.	24	missed Ab.	11.90	—	20.21	—
8	T. M.	25	Antepartum fetal death	4.08	4.56	29.18	26.33
9	K. E.	29	同上	8.76	12.60	7.45	—
10	K. Y.	30	同上	9.60	—	13.97	—
11	A. S.	33	同上	7.83	4.61	11.17	28.41
12	M. M.	38	同上	2.65	6.59	35.38	68.59
13	O. A.	39	早産	21.12	—	6.52	—
14	U. M.	40	Antepartum fetal death	4.34	8.21	44.69	12.34
15	S. S.	40	同上	3.71	4.~6	39.70	6.21



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



## 研究目的

従来まで流産および分娩前胎児死亡(Antepartum Fetal Death)の原因は種々あげられてきたが,なかには原因が明確に把握できない例がかなり認められる。他方妊娠経過における血中メトヘモグロビン(Met Hb)量の増加は,必然的に子宮,胎盤,胎児等に Anoxia を招来させ,臓器組織の酸素呼吸面での障害となってくる。妊娠時に出現する生理的 Met Hb 血症(臨床症状は殆んど認められない)が流産および胎児死亡の原因との間に如何なる関連性を有するか,また Met Hb 還元物質の一つである還元型グルタチオン(GSH)が如何なる役割を果しているかを血液学的見地に立って追求することを目的とした。