

# 早産発来の内分生化学的研究

## 早産因子としての Rh 不適合, とくに 羊水中各種 parameter の分析

九州大学医療技術短期大学部

久永幸生

九州大学医学部産婦人科

荒川公秀

藤田寿一

吉田茂則

### 研究目的

Rh 不適合と早産との関係は古くから論じられ賛否両論があるが、われわれは過去に流産との関係は否定的結果を得たが、早産とは統計的に有意差があることを報告している。そこで今回はその後の症例を加えて統計的観察を行い、その実態を明らかにし、Rh 不適合を早産の 1 因子として考え、羊水中ビリルビン様物質や抗体価の他に胎児臓器機能を表す羊水中の各種 parameter や蛋白成分の分画値との関連性について検討を試みた。

### 研究方法

昭和 26 年から昭和 52 年の間に九大産婦人科外来において血清学的検査を行った患者のうち抗 Rh 抗体を認めたものと対象とし、最終妊娠時における産科歴から流早死産の頻度を検討した。羊水中ビリルビンは 450 m $\mu$  における ODD により、抗 Rh 抗体価は serratoproteinase による酵素処理血球法により測定した。総蛋白は Lowry 法、蛋白分画は Disc 電気泳動法、 $\alpha$ -1-antitrypsin ( $\alpha$ -1-AT), IgG は single radial immunodiffusion, LDH isozyme は Pol E-FILM agarose gel によるアーチ式電気泳動法により、amylase isozyme は polyacrylamide 薄層 gel を支持体とする電気泳動により分画した。また  $\alpha$ -fetoprotein は RIA 法および HA test で、creatinine は Folin-Wu 百瀬変法、lecithin は Bartlett 法による p 濃度として求め正常例と対比した。

### 研究結果

#### 1) Rh 不適合と早産

対象感作例は 101 例で妊娠回数 366 回、対照とした Rh 陰性未感作群は 224 例で妊娠回数は 440 回である。各々の妊娠の帰結を 38 週以上、28~37 週、16~27 週、15 週以下 (いずれも満週数) に分類して生存児分娩、胎内死亡 (分娩中死亡を含む)、新生児期死亡および自然流産と人工流産に分け、感作群と未感作群の間の有意差の有無をカイニ乗検定で検討すると Table 1 のごとくなる。すなわち満期産では生存児分娩は未感作群に有意に多く、胎内死亡は感作群が 2.5% (9 例) と高頻度であるが有意差はなく、新生児死亡が感作群で有意に高頻度であった。28~37 週の早産群では生存児分娩、胎内死亡、新生児期死亡ともに感作群が有意に高頻度であるが、16~27 週では両者の間に有意差は認められなかった。

#### 2) 羊水の polyparametric analysis と Rh 不適合

parameter として測定した項目は Table 2 に示したごとくであり、正常例の平均値  $\pm$  S.D. を求めて、それより高値あるいは低値の比率が 70% を越える場合を excellent, 60% 以上を fair, それ以下でも文献的に関連があるとされているものを poor として評価した。

(i) ODD: Rh 不適合の診断に從來から用いられている parameter である。昭和 52 年 12 月までに収集しえた正常例の ODD, 206 検体の平均  $\pm$  S.D. を求めて Rh 不適合における ODD

値と比較した。59検体中48検体(84.5%)は平均+S.D.より高値であり excellent な parameter と評価した。

(ii) 羊水中抗 Rh 抗体:羊水中抗 Rh 抗体の検出は検査方法によって検出率が異なるが, Serratiopeptidase を用いた酵素処理血球法では15例中11例(73.3%)に抗 Rh 抗体が検出され parameter としては優れていると考えられた。

### (iii) 蛋白および蛋白分画

(i) および (ii) は Rh 不適合に殆ど特異的なものであるが, これに対して総蛋白は対照例の平均+S.D.より高値を示したものの23例中7例(30.4%)と Rh 不適合の識別能は高くない。一方, 電気泳動による分画値でみると albumin は17例中12例(70.6%)が平均-S.D.より低値であって優れた識別能を有すると考えられる。A/G 比は同様に, 対照正常例の平均+S.D.より高値を示したものが16例中11例(68.8%)でかなりよい識別能を有していることが明らかとなった。しかし, prealbumin は15例中5例(33.3%)が高値を示すに過ぎず, また transferrin については16例の測定例は高値, 低値, 平均±S.D. 範囲のものと個体差が大で一定の傾向がえられず, かつ文献的にも Rh 不適合との関連性の検討がなく, parameter としては現在の段階では意味がないように思われた。

IgG は23例中15例(65.2%)が平均+S.D.より高値であったが alpha-fetoprotein は文献的には重症例では高値を示し monitoring に重要な parameter といわれているにかかわらず, われわれの成績は被験例が軽症例であったためか RIA法, HA法ともに全例正常範囲にあった。alpha-1-antitrypsin(AT)の低値は胎児肝障害や RDS との関連が考えられるが, 測定した6例中低値を示したものはなく, Rh 不適合との関連は殆どないと思われた。

### (iv) 成熟 parameter と Rh 不適合

羊水中 amylase 活性は35週頃から creatinine や L/S ratio と同様に上昇し, 胎児消化機能の示標と考えられているが, その活性値は個体差が大きく, Rh 感作例6例中低値を示し

たものはなかった。しかし, amylase を電気泳動で唾液腺型(S)と脾型(P)の isozyme に分離してその比(S/P ratio)をとると個体差は小さくなり, かつ6例中5例(83.3%)が平均-S.D.よりも低値となって優れた parameter となると考えられた。これに対し他の成熟指標である creatinine や lecithin-P 濃度は対照正常例と比較して Rh 感作例にとくに低値を示す傾向は認めえなかった。また, LDH isozyme については Rh 感作重症例では LDH 5 が100%になるという報告があるにもかかわらずわれわれの結果では6例中1例のみが LDH 5 が平均+S.D.より高値であって優れた parameter とは考えられなかった。

## 考 案

Rh 不適合が早産の1因子となりうるかという問題について検討したが, 早産例中28~37週の間産数は総数56(15.3%)で対照群の6(1.4%)に比し圧倒的に多く, これを生存児分娩, 胎内死亡, 新生児期死亡と児の予後から分類して検討しても感作群にいずれも有意差がみられた。Rh 感作重症例は早期誘導分娩を行うことが多いので, 早産の多くは人工早産の可能性もあるが詳細が判明している症例では誘導による分娩はむしろ38週以降が大部分であって, 37週以前の人工早産は僅少であった。重症感作例が早産に至る機序は不明であるが胎児自体の何らかの防機序が働いて陣痛発来に至ると考えれば早産成因の1つとして興味あることと考える。

Rh 感作例の分娩前診断に羊水中 bilirubin が優れた方法として用いられるが, bilirubin はその開発初期に考えられた程画期的な重症度予測法ではないことも判明している。一方, 近年羊水中から多数の胎児情報がえられ診断に応用されるに至っているため, これら情報のうち文献的に Rh 不適合の診断に有用と考えられているものおよび胎児各臓器の成熟指標として臨床に応用されている parameter について, Rh 不適合との関連性を検討した。その結果, 羊水中抗 Rh 抗体価 albumin 分画値, amylase S/P 比は bilirubin 同様 Rh 不適合と関連性の深い parameter

であることが認められた。ついでA/G比, IgGも有効な指標であるが, LDH isozyme や alpha-fetoprotein は Rh 不適合との関連性についての報告があるにもかかわらず, 臨床的診断値は少ないと考えられた。amylase S/P比についてはその意義は現段階では明らかでないが, Rh 不適合の識別能は優れていると考えられ今後の検討が必要であると思われる。その他の胎児成熟指標や蛋白成分は Rh 不適合とは関係なく, 従ってその診断的価値は殆どないものと考えられた。

要 約

比較的多数例について Rh 感作例と未感作例の

産科歴を検討した結果, 未感作例 ( 1.4 % ) に比し感作例では ( 15.3 % ) 有意に早産が高頻度であり。早産の内容を生存児分娩, 胎内死亡, 新生児期死亡に分類して検討してもすべて感作例が高頻度であったが, その早産に至る機序については明らかでなかった。

Rh 感作例の羊水による新しい診断法を開発する目的で多数の羊水中 parameter を分析検討した結果, 従来用いられている.ODDや羊水中抗 Rh 抗体の他に albumin, amylase S/P ratio, IgG, A/G 比等が Rh 感作性と関連性が高いことが明らかとなった。

Table 1. Rh 感作群と未感作群における妊娠の予後

妊娠週数	予 後	感 作 群	未 感 作 群
38 週～	生存児分娩	95 ( 26.0 )	227 ( 51.6 )
	胎内死亡	9 ( 2.5 )	4 ( 0.9 )
	新生児期死亡	71 ( 19.4 )	2 ( 0.5 )
28～37 週	生存児分娩	21 ( 5.7 )	3 ( 0.7 )
	胎内死亡	9 ( 2.4 )	1 ( 0.2 )
	新生児期死亡	26 ( 7.2 )	2 ( 0.5 )
16～27 週	自然流産	17 ( 4.6 )	12 ( 2.7 )
	人工流産	0 ( 0 )	3 ( 0.7 )
～15 週	自然流産	42 ( 11.5 )	89 ( 20.2 )
	人工流産	74 ( 20.2 )	96 ( 21.8 )
	その他	2 ( 0.5 )	1 ( 0.2 )
		366 ( 100 )	440 ( 100 )

※ 感作群 101 例。 未感作群 224 例

p < 0.001

p < 0.005

Table 2. EVALUATION OF AMNIOTIC FLUID PARAMETERS

PARAMETERS	LEVEL	REFERENCE	EVALUATION
bilirubin (ODD)	high	48/59 (84.5%)	excellent
anti-D antibody	detectable	11/15 (73.3%)	excellent
albumin	low	12/17 (70.6%)	excellent
amylase S/P ratio	low	5/6 (83.3%)	excellent(?)
A/G ratio	high	11/16 (68.8%)	fair
IgG	high	15/23 (65.2%)	fair
total protein	high	7/23 (30.4%)	poor
prealbumin	high	5/15 (33.3%)	poor
LDH isozyme	LDH 5 high	1/6 (16.7%)	poor
alpha-fetoprotein	high	0/4 (0%)	poor
amylase activity	low	0/6 (0%)	—
creatinine	low	1/6 (16.7%)	—
lecithin	low	0/6 (0%)	—
alpha-1-AT	low	0/6 (0%)	—
transferrin	unknown	?/16	—

↓  
**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

Rh 不適合と早産との関係は古くから論じられ賛否両論があるが、われわれは過去に流産との関係は否定的結果を得たが、早産とは統計的に有意差があることを報告している。そこで今回はその後の症例を加えて統計的観察を行い、その実態を明らかにし、Rh 不適合を早産の1因子として考え、羊水中ビリルビン様物質や抗体価の他に胎児臓器機能を表す羊水中の各種 parameter や蛋白成分の分画値との関連性について検討を試みた。