原 著

妊娠母体並びに胎生期新生期に於ける血清 リポ蛋白の消長について

(第 1 編 基礎的並びに一般的研究)

日本医科大学第二医院産婦人科 (指導 大川公康助教授)

勝 田 正 泰
Masayasu Katsuta

第一章 緒 言

1948 年 Wieland u. Fischer¹⁾ により濾紙電気泳動法が発表されてから、本法が Tiselius 法と比べて装置操作が簡単で、極めて微量の試料で目的を達するので、血清蛋白、其他の蛋白、酵素、アミノ酸等の分析に広く応用されるに至った。1952 年 Durrum u. Smith²⁾ が始めて濾紙電気泳動法による血清リポ蛋白の分析染色を発表し、稍々遅れて同年 Swahn³⁾, Fassel⁴⁾, Nikkilae⁵⁾, Wunderly u. Pezold⁶⁾, Rosenberg⁷⁾ 等の発表以来数多くの報告がある。

リポ蛋白 (Lipoprotein) は生物体内に於て蛋白質と脂質 (Lipid) が結合して生じた複合体であるが、Thannhauser は之を定義して「確定された化学的組成ではなくて、流血中のコレステロールと磷脂質を臓器から臓器に運び、且つそれ等をコロイド状に保つ事を目的とした蛋白結合体」としているが、此の定義は蛋白と結合している中性脂肪、脂溶性ホルモン及びビタミン等にも適用されるものである。このようにリポ蛋白は多くの要素の複合体であるから、各分画より各成分の抽出定量が必要である。血清蛋白の場合のような泳動後の染色による各分画比率の追求のみでは、分画中の如何なる要素の変化かを知る事が出来ないからである。Swahn³⁾ は泳動後コレステロール、磷脂質、総脂質の抽出定量を行い、津野⁸⁾、小林¹⁰⁾ は蛋白結合エストロゲンの抽出定量を行つている。尚電気泳動法には濾紙の代りに澱粉¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾、或は寒天¹³⁾を用いる方法も行われ、これにより血清リポ蛋白の分析を行つた Kunkel¹¹⁾、Schettler¹²⁾、Pezold¹³⁾、松尾等¹⁴⁾ の報告がある。一方リポ蛋白の分析には電気泳動法以外に Gofman 等¹⁵⁾ の超遠心法、Cohn 等¹⁶⁾ のエタノール分画法がある。

私は濾紙電気泳動法を応用して妊娠母体並びに胎児、新生児の血清リポ蛋白の分析を行い、併せて各分画中の総コレステロール、エステル型コレステロール、磷脂質の抽出定量を行い 2, 3 の知見を得たので報告する。本編ではリポ蛋白濾紙電気泳動の基礎的問題について述べる。

本論文に於ては下記の如き略字を使用する。

コレステロール=Cho., 磷脂質=Ph.L.,

総コレステロール=T.Cho.,

エステル型コレステロール=E.Cho.,

リポ蛋白=L.P., リポ蛋白分画=L.P.F.,

アルブミン=Al., グロブリン=G.I.,

リポ蛋白濾紙電気泳動像=Lipogram

第二章 実験方法

1. 電気泳動方法

a) 装置、整流器については大川、渡部が既に本誌 21 巻 8 号 (1954) に発表したが、その後定電流、定電圧装置に改良し、リップル電圧は極めて僅少で略々完全直流である事を証明した。泳動装置は水平法を用い、Grassman¹⁷⁾の方法を改良した泳動箱 (84×36×9 cm) を用いたが、之については渡部が本誌 25 巻 2 号 (1958) に既に発表しているのと略々同様である。泳動箱は容易に飽和状態に達するように内腔を狭くしてあり、この中に 4 個の泳動枠 (ガラス製) を並べ 1 個の泳動枠に 4 枚の濾紙を並べ、計 12 枚の濾紙を並列で同時に泳動し、濾紙に常に一定の張力を与える為に両端にガラス棒を数個のせる。4 枚の濾紙は 1 枚を血清蛋白染色用に、1 枚を血清リポ蛋白染色用に、他 2 枚を抽出定量用に適宜使用した。

b) 緩衝液、pH 8.6 ($\mu=0.1$) のペロナール緩衝液を使用した。

c) 濾紙、巾 2 cm, 長さ 40 cm の東洋濾紙 No. 51 を使用した。

d) 実施方法、濾紙を緩衝液に浸して、乾燥濾紙の間で余分の液を吸取つてから乾につける。血清附着部位は陰極水面より 7 cm の所で、線状に附着させる。附着血清量は蛋白染色用には蛋白濃度 6~7% では 0.005 c.c., リポ蛋白染色用には同上濃度では 0.05 c.c., 抽出定量用には 0.1 c.c. を使用し、蛋白濃度がこれより低い場合はそれに相当して増量する。電圧 3~5 V/cm で約 10 時間泳動後、室温乾燥してから染色用の濾紙は 100°C 乾燥器で加熱固定する。

2. 染色方法

a) 蛋白染色法、Amidschwarz 10 B (第一製薬) を使用し、電気泳動学会規約によつた。

b) L.P. 染色法、Swahn の方法³⁾の変法を用い、0.1% Sudan Black B 60% エタノール溶液を使用した。Sudan Black B は 0.1% で己に過飽和である。此の染色液中で 30 分~1 時間染色後、流水で短時間水洗してから 50% エタノール液で 2 回洗滌して余分の色素を脱色後乾燥する。

3. L.P. 分画測定法

a) 透明化、濾紙を加熱融解したパラフィン中に浸して半透明化する。

b) 比色定量、自動記録装置付デンストメーターにて比色し、自動的に定量曲線をグラフ上に画かしめる。(フィルター 590 m μ)

c) L.P. 分画の決定、図 1 の如く α, β の 2 分画と原点に近い裾状の γ の 3 分画が見出される。(後に検討するが L.P. 分画と蛋白分画は必ずしも一致しない。) γ は原点附近の Chylomicron に β -L.P.F. の trailing が加つたものであるので、 β -L.P.F. と γ -L.

第1図 Lipogramm の1例

P.F. との区分は困難な場合があるが、濾紙上の染色の程度と、L.P. 曲線に於て β -L.P.F. が γ -L.P.F. に移行する部分の中最も急激に減少する部分との両者により区別した。 α -L.P.F. と β -L.P.F. は濾紙電気泳動学会規約により最低部より基線に垂線を下して区分する。各区分の面積をプランメーターで測定して面積比を求め、之を L.P. 分画の量の比とした。

4. L.P. 構成脂質の定量法

血清 L.P. を構成する各要素の中、重要な Ph.L., T.Cho., E.Cho. について血清及び泳動後の濾紙の各分画から抽出定量を行う。即ち α, β, γ の 3 分画に一致して泳動後の濾紙を切断し各 2 枚宛より上記の成分を抽出定量する。

a) T.Cho. 定量法、Alfred Hirsch u. Carlo Cattaneo¹⁰⁾ の方法により行つた。本法は Liebermann-Burchard-Farbe-Reaktion にもとづくクロロホルム直接抽出法であるが、比較的簡単に微量定量が可能である。即ち血清 0.2 c.c. を 10 c.c. のクロロホルムと共にコレステロール管に入れ、5 分間振盪後、1.5 g 無水硫酸マグネシアを加え再び 5 分間振盪して 3,000 回転、10 分間遠心沈澱後上澄 5 c.c. を採取する。之に無水醋酸 4:濃硫酸 1 の混液(測定時に混合、氷冷)を 2 c.c. 加えて緑色に発色後、日立光電比色計を用い、フィルター 610 m μ を使用して比色定量する。これには標準液 (Cho.-クロロホルム溶液、0~500 mg/dl) による標準グラフを用いた。

b) E.Cho. 定量法、血清 0.2 c.c. を 0.1% Digitonin-クロロホルム溶液 10 c.c. と共にコレステロール管に入れ、5 分間振盪後無水硫酸マグネシア 1.5 g を加えて 5 分間振盪、更に無水醋酸 0.2 c.c. を加えて 15 秒間強く振盪する。遠心沈澱して上澄に T.Cho. の場合と同様の操作を加える。判定には T.Cho. の標準グラフを使用し、得た値を 0.7 倍して E.Cho. の値とする。

c) Ph.L. の定量法、Ph.L. の定量も Alfred-Hirsch u. Carlo Cattaneo¹⁰⁾ の方法により行つた。これは Horecker-Ma-Haas の方法を改良したもので、磷脂質の磷測定による方法であり比較的簡単に微量定量が可能である。即ち血清 0.5 c.c. をコレステロール管にとり、Bloor 液 (Alcohol 3:Ether 1) を約 6 c.c. 加え軽度加熱後遠沈して上澄をとる。残渣に同様操作を 2 回加えて上澄を集める。集めた上澄に Bloor 液を加えて全量を丁度 20 c.c. とし、混合濾過する。濾液 8 c.c. (血清 0.2 c.c. よりの量に相当) を Pylex

酸化試験管に入れ、加熱蒸発させた残渣に 1 c.c. の 10 規定硫酸を加え更に加熱して黒化させる。これに 30% 過酸化水素を滴下し、溶液が水様透明になる迄加熱する。加熱は乾熱器中で行うと急激な蒸発が防止出来て便利である。冷却後 12.6 c.c. の水を加え、これに 2.5% モリブデン酸アンモニウム液 1 c.c. と [30 g 重亜硫酸ナトリウム + 0.5 g 亜硫酸ナトリウム + 200 c.c. 水 + 0.5 g Acid. 1-amino-2-naphthol-4-Sulfonicum] 溶液 (使用時濾過) の 0.4 c.c. を加え、煮沸水浴中で加熱発色させてから比色定量する。(フィルタ - 660 m μ) 判定はあらかじめ精製磷酸カリ水溶液で作った各濃度の磷標準液グラフにより、得られた値を 1/2 倍して磷脂質磷値を求め、Ph.L. 量は此の磷脂質磷値を 25 倍して求める。

濾紙よりの抽出定量も血清の場合と同様である。

第三章 実験成績

測定方法並びに測定条件を検討する為の 2, 3 の基礎の実験成績について述べる。

1. L.P. 分割測定値

前記方法により測定して、20~25 才健康女子(看護婦) 21 名の平均値の 99% の信頼度は α -L.P.F. (29.3 $\pm$ 1.2)%, β -L.P.F. (54.7 $\pm$ 2.0)%, γ -L.P.F. (16.0 $\pm$ 1.6)% で、 $\beta/\alpha = 1.87$ あつた。

2. T.Cho., E.Cho., Ph.L. の定量値

前記方法による 20~25 才健康婦人 6 名の測定値は表 1 の如くで、各要素の各分割に於ける量的変化の平均値を模型的に示すと図 2 の如くで、各分割中の各要素の割合は著しく異なる。

3. L.P. 分割の易動度

L.P. 分割の易動度を 100 例について見ると、同一

第 1 表 リポ蛋白構成脂質の分割値
(20~25 才正常婦人)

	α	β	γ	β/α
Lipogramm %	29.3 $\pm$ 1.2	54.7 $\pm$ 2.0	16.0 $\pm$ 1.6	1.87

(21 例平均)

	α	β	γ	量
Ph.L. mg/dl	85.5 (40.5)	87.2 (41.2)	38.6 (18.3)	211.3 $\pm$ 9.5
T.Cho. mg/dl	23.6 (14.5)	122.0 (75.0)	17.2 (10.5)	162.8 $\pm$ 10.4
E.Cho. mg/dl	17.8 (17.0)	71.0 (67.7)	16.0 (15.3)	104.8 $\pm$ 7.0

(6 例平均)

() 内は%を示す。

1. Lipogramm, 2. Ph.L. 3. T.Cho. 4. E.Cho. の各分割の量的並びに比率的变化を模型的に示した。

第 2 図

泳動枠で同時に泳動した血清蛋白の Δ l. 峰と原点との距離を 100 とする時、 α -L.P.F. 峰と原点との距離は 45.9 $\pm$ 0.73, β -L.P.F. 峰と原点との距離は 87.6 $\pm$ 0.52 であつた。

4. 再現性に関する検討

a) デンシトメーター及びプランニメーターによる誤差の検討

自動記録式デンシトメーターを使用し、同一濾紙を 10 回反復測定した結果は表 2 の如くであり、99% の信頼度に於ける信頼限界を求めた。

第 2 表 再現性に関する検討

		α	β	γ
同一濾紙 10 回反復測定	平均値	27.9	53.0	19.1
	信頼限界	± 0.45	± 0.94	± 0.95
同一血清 10 枚泳動	平均値	31.7	55.6	12.7
	信頼限界	± 0.72	± 0.98	± 1.07
同一血清 10 枚泳動 T.Cho. 抽出定量	平均値	20.2	74.3	5.5
	信頼限界	± 0.91	± 0.94	± 1.07
同一血清 10 枚泳動 Ph.L. 抽出定量	平均値	43.4	39.9	16.7
	信頼限界	± 0.81	± 0.95	± 1.2

何れも $n=9$, $P=0.01$, $t=3,250$

b) 泳動成績の再現性について

泳動成績の再現性は、電流、電圧、泳動時間、温度、湿度、装置、濾紙の歪、緩衝液の状態等種々の因子に左右されるが、同一血清を 10 枚の濾紙に同時に同一条件で泳動させて、Sudan Black B にて染色測定した結果は表 2 の如くで、99% の信頼度で信頼限界を求めた。

c) 濾紙切断に際する誤差と T.Cho. 定量法の再現

性について

濾紙よりの T.Cho. の抽出量は前記の如く染色された L.P. 3 分副の位置に従って濾紙を切断してから 3 分副につき抽出量するのであるから、切断に際し部分的な或る程度の誤差はまぬがれない。これに対する検討と、同時に T.Cho. 定量法の再現性を検討する為、同一血清を泳動させた濾紙 10 枚につき前記定量法を行った結果につき、99% の信頼度に於ける信頼限界を求めた結果は表 2 の如くである。

d) 濾紙切断に際する誤差と Ph.L. 定量法の再現性について

c. と同様の事を Ph.L. 定量法につき検討した結果は表 2 の如くである。

5. 濾紙に附着させる L.P. 量の変化による測定値の変動

血清を用いて蛋白濃度 6.0 g/dl より 0.6 g/dl迄の各濃度の蛋白液を作り、その 0.05 c.c. を線状に濾紙上に附着させ、Sudan Black B にて染色測定した所、図 3 の如く横軸の蛋白濃度 (L.P. 濃度) と縦軸のプラニメーターによる面積値とが、0.05 c.c. で濃度 4.0

第3図 リポ蛋白濃度の変化と測定値

g/dl 迄は略々比例して直線状となる。Lipogramm の最も高濃度の β -L.P.F. は血清蛋白 0.05 c.c. で濃度 4.0 g/dl には達しないので此の結果は L.P. 量が異常に多くない限り使用に耐える事を示している。

第四章 考案並びに総括

1. 実験方法に於ける 2,3 の問題について、

泳動に際し濾紙に附着させる血清量は諸家の報告の如く蛋白濃度 7% では 0.05 c.c. が適当であるが、蛋白濃度の高低によつて適当に増減する必要がある。臍帯血液等の蛋白低濃度の場合は 0.1 c.c. が必要である事は明かである。Freislederer 等²⁰⁾が出生直後の新生児 (臍帯血) では β -L.P.F. が全く消失すると述べているが、これは附着血清量が少い為に染色度低く判

第3表 文献に見られるリポ蛋白分副正常値の比較

例数	年令	α %	β %	γ %	β/α	報告者
	成人	25~30	50~60	10~20		Swahn ⁹⁾
32	"	20 ± 4.2	49 ± 10.5	31 ± 11.6		Klein ¹⁰⁾
	"	26.2	73.8			Voigt ¹¹⁾
	"	25.0	75.0			Afpuhn ¹²⁾
10	"	35.3 ± 6.7	52.4 ± 7.2	12.3 ± 3.8		Sohar ¹³⁾
	"	20	55	25		Hirsch ¹⁴⁾
12	"	22.3	41.3	36.4	1.86	Bansi ¹⁵⁾
18	20~29 ♀			$\beta + \gamma/\alpha$	$\rightarrow 1.61$	村上 ¹⁶⁾
6	30~39 ♀			$\beta + \gamma/\alpha$	$\rightarrow 2.21$	"
11	20~32	27.7 ± 6.7	54.8 ± 7.0	17.5 ± 3.8	2.1	釜江 ¹⁸⁾
21	20~25 ♀	29.3 ± 1.2	54.7 ± 2.0	16.0 ± 1.6	1.87	本実験例

定不能となつたものと考えられる。本実験例には β -L.P.F. の消失した例は見られなかつた。

染色法は Sudan III¹⁾, Oilred O²⁾等による方法もあるが、小林¹⁹⁾、村上²¹⁾は Sudan Black B を推奨し、再現性が最も良好と述べているが本実験でも Sudan Black B を採用し、良好な再現性を認めた。

α, β, γ 3 分副決定の際、図 1 の如く α -L.P.F. と β -L.P.F. の境界は明瞭であるが、 β -L.P.F. と γ -L.P.F. の境界は不明瞭である為、 β, γ を一緒にして測定する人も多い^{21), 22), 23)}。しかし Swahn も指摘しているように γ -L.P.F. には濾紙に吸着された中性脂肪からなる Chylomikron が多量に存在し、理論的に β -L.P.F. と一緒にするのは不適当と思われるので前記の様に区別して測定した。

2. L.P. 分副測定値について

L.P. β/α 値は年令の進むと共に増加し、又女子は男子より低値を示す事は諸家の報告に見られるが、成人値に関する諸家の報告を一括して示すと表 3 の如くであり、分副値は報告者によりかなり異なるようであるが、本実験の成績は釜江¹⁸⁾のそれに近い。又 Bansi 等²⁷⁾の脂肪負荷試験 (オリーブ油) により γ -L.P.F. は 61.3%, β -L.P.F. は 10.5%, α -L.P.F. は 5.5% とそれぞれ分副値が増加したという実験報告を考慮して、採血は主として早朝空腹時に行った。

Cohn 等¹⁴⁾のエタノール分画法で人血清から得られた 2 種の L.P., 即ち α -Lipoprotein [分子量 200,000 長さ 30 m μ , 巾 5 m μ , 脂質含量 35%] (γ -Gl. よりやや大) と β -Lipoprotein [分子量 1,300,000, 径

18.5 m μ (球形, 脂質含量 75%) は電気泳動に際してはそれぞれ蛋白の α -Gl. と β -Gl. の分離に存在すると云われ, 従つて本実験に於ける α -L.P.F. 及び β -L.P.F. はそれぞれこれに一致するものと思われる。しかも Ph.L., Cho. 等の血清中の Lipid の殆んどすべてが蛋白質と結合した L.P. となつていてと考えられるので, 電気泳動による分析で血清 Lipid パターンを知り得るわけである。村田²⁴⁾は α -L.P.F. は親水性コロイドたる Ph.L. に富み, β -L.P.F. は疎水性コロイドたる Cho. に富むので, Lipogramm における β/α の値の上昇は相対的な Ph.L. の減少, Cho. の増加を示し, β/α の値の低下は相対的な Ph.L. の増加, Cho. の減少を示すので, β/α の値によつて血清脂質の状態を或る程度判定し得ると述べている。しかしながら本実験で明らかのように各構成脂質の各分離に於ける比率は非常に異つていて, 其の上 Jencks 等¹⁰⁾は各構成脂質の色素結合能力が同一かどうか疑問であると述べているので, 染色による Lipogramm の変化を追求するのみでは各構成脂質成分の変動を判定するには不充分である。従つて各分離より構成要素別に抽出定量する必要がある事は自明の理である。

3. Cho., Ph.L. の定量法, 定量値について

Cho. 定量法には昔から Bloor 法²⁸⁾, Schoenheimer-Sperry 法²⁹⁾, Saifer 法³⁰⁾ 等があるが, 操作複雑である。Alfred Hirsch 等の方法は比較的操作簡単で, しかも試料が微量で可能なので本法を採用し, 一部改良して実施した。斎藤³¹⁾は Cho. 定量法は数多いので, 自己の採用した方法で正常と思われる数例を計測し, それが成書記載の正常値に入るかどうかを吟味した上で患者測定値を評価すべきであるとしている。尚生活様式による食餌の影響によつても価の動揺は大きい。本法による正常人の計測値は何れも成書の正常値に入る値であつた。因みに本実験に於ける正常婦人の平均値 162.8 mg/b μ l に対し諸家の成績を比較して見ると, 現在広く用いられている Keys³¹⁾の値は 20~24 才 173.7 mg/dl, 25~29 才 184.4 mg/dl であり, 日本人では中神³²⁾が 25~34 才女子平均値 163.1 mg/dl としている。都内大病院中央検査室の集計では成人平均値 200 mg/dl 前後というのが多い³³⁾。Ph.L. 定量法も Alfred Hirsch 等の方法を改良して使用したが, 本法による本実験の平均値 8.5 mg/dl (燐脂質燐値) に対し諸家の記載を見ると, 斎藤³¹⁾は 7~14 mg/dl とし, Peter and Van Slyke³⁴⁾は成人平均 9.2 mg/dl としている。

4. Cho., Ph.L. の分離値について

T.Cho., E.Cho., Ph.L. の α, β, γ 3 分離に於ける比率は一樣ではなく, Oncley³⁵⁾は血清 Cho. の 75% は β -L.P.F. に存在するといひ, Kunkel 等¹¹⁾は T.Cho./Ph.L. (C/P) 値が α -L.P.F. では 0.5 前後であるのに対し, β -L.P.F. では 1.3 前後であると報告している。本実験でも図 2 に示した如く Ph.L. は α, β 両分離に略々等しく存在するのに対し, T.Cho. はその大部分 (75%) が β -L.P.F. に存在して前記諸家と一致した成績である。又各分離に於ける E.Cho./T.Cho. (E/T) 値を見ると α -L.P.F. では 18/22 であり, β -L.P.F. では 71/124 で β -L.P.F. の E.Cho. の比率の少い事を示しているが, これは Kunkel 等¹¹⁾のそれと同様な結果である。

5. L.P. 分離易動度について

小林¹⁹⁾は血清蛋白分離の易動度について, 原点より Al. 峰の距離を 100 とする時, α_1 -Gl. 82, α_2 -Gl. 68, β_1 -Gl. 53, β_2 -Gl. 47, γ -Gl. 24 としている。L.P. の易動度は担体としての蛋白に支配されるから, 血清 L.P. の易動度は蛋白のそれと一致すると考えられるが, 今日多くの人が用いている分類の α -L.P.F. 及び β -L.P.F. の 2 峰は蛋白の α -Gl. と β -Gl. のそれと一致しない事多く, これについては Klein²⁵⁾が α -L.P.F. と β -L.P.F. の 2 峰がそれぞれ α -Gl. と β -Gl. に一致するが α -L.P.F. はしばしば α -Gl. より Al. 側にあるとしたのに対し, Hirsch¹⁸⁾, Schettler²²⁾, Fischer²⁷⁾は α -L.P.F. は蛋白の Al. と α_1 -Gl. との中間に, β -L.P.F. は β -Gl. よりおくて β -Gl. と γ -Gl. の間に存在すると述べている。これは緩衝液の pH 8.6 の場合であり, Hirsch¹⁸⁾によれば pH の変化により上記の β -L.P.F. の位置関係は変わらないが, α -L.P.F. は pH 6.2 の時 Al. 峰と一致し, pH が上るにつれて α_1 -Gl. に近く存在するようになるが, 何れにせよ Al. と α_1 -Gl. の間に於ける変化であると述べている。Fischer²⁷⁾は Oilred O を使用した実験で α -L.P.F. はその一部は Al. と, 他の一部は α_1 -Gl. と共に泳動していると述べ, この事実はアセトンで洗滌後に染色すると α_1 -Gl. に相当する部分は洗い落されて染まらないが, Al. に相当する部分は明らかに染色される事により立証されるとしている。本実験の成績の α -L.P.F. 易動度 45.9 ± 0.73 , β -L.P.F. 易動度 87.6 ± 0.52 は前記諸家の報告と同様に α -L.P.F. は Al. と α_1 -Gl. の中間に, β -L.P.F. は β -Gl. よりやや遅れて β -Gl. と γ -Gl. との中間にある事を示し

ている。しかし以上の易動度の変化はあくまで濾紙電気泳動の場合に於てのみ云える事であり、Kunkel¹¹⁾, Schettler¹²⁾等の濃粉電気泳動では β -L.P.F. の trailing 及び γ -L.P.F. は消失して β -Gl. と一致する β -L.P.F. となり、Pezold¹³⁾の寒天電気泳動では L.P.F. は α_1 -Gl., Al. 蛋白分画及びその前方の領域にのみ見出され、 β -L.P.F. は証明されなくなると云われる。

6. 再現性について

同一濾紙を反復測定した場合の誤差については血清蛋白について Grassman³⁸⁾, 渡部³⁹⁾が検討している。L.P. についての本実験の成績は前記の表のように再現性良好で充分許容し得る誤差であると思う。同一血清を 10 枚泳動した場合の再現性について 99% の信頼度に於て α -L.P.F. (31.7 $\pm$ 0.72)%, β -L.P.F. (55.6 $\pm$ 0.98)%, γ -L.P.F. (12.7 $\pm$ 1.07)% と良好な再現性を示したが、釜江²⁶⁾, Jencks⁴⁰⁾の報告と同様に α -L.P.F. に比べ、 β -L.P.F. と γ -L.P.F. の誤差が大きいが、これは釜江の指摘しているように α -L.P.F. と γ -L.P.F. の区別が前記のように困難な場合がある事が原因と思われる。濾紙切断による誤差、及び Cho. PhL. 定量法の再現性に関する実験でも略々同様な信頼度が認められ、再現性良好な事を認めたが、 β 分画と γ 分画の誤差が α 分画より大きいのは前記と同様の原因によると思われる。

第五章 結 論

濾紙電気泳動法による血清リポ蛋白の分析に関する一般的並びに基礎的研究を行い、次の如き結果を得た。

1. 20~25 才正常婦人の L.P. 分画値は α -L.P.F.

(29.3 $\pm$ 1.2)%, β -L.P.F. (54.7 $\pm$ 2.0)%, γ -L.P.F. (16.0 $\pm$ 1.6)% であった。

2. 同上例で L.P. 構成脂質の内、Ph.L. は総量 211.3 $\pm$ 9.5 mg/dl, α -Ph.L. 85.5 mg/dl (40.5%), β -Ph.L. 87.2 mg/dl (41.2%), γ -Ph.L. 38.6 mg/dl (18.3%) であり、T.Cho. は総量 162.8 $\pm$ 10.4 mg/dl, α -T.Cho. 23.6 mg/dl (14.5%), β -T.Cho. 122.0 mg/dl (75.0%), γ -T.Cho. 17.2 mg/dl (10.5%) であり、E.Cho. は総量 104.8 $\pm$ 7.0 mg/dl, α -E.Cho. 17.8 mg/dl (17.0%), β -E.Cho. 71.0 mg/dl (67.7%), γ -E.Cho. 16.0 mg/dl (15.3%) であった。

3. 血清 L.P. 分画易動度は原点より蛋白 Al. 峰迄の距離を 100 とする時、 α -L.P.F. 45.9 $\pm$ 0.73, β -L.P.F. 87.6 $\pm$ 0.52 であった。

4. 再現性については同一血清 10 枚泳動した際の成績は 99% の信頼度では α -L.P.F. (31.7 $\pm$ 0.72)%, β -L.P.F. (55.6 $\pm$ 0.98)%, γ -L.P.F. (12.7 $\pm$ 1.07)% であり、抽出定量の場合の濾紙の 3 分画切断による誤差及び各定量法の再現性に関する検討に於ても略同様の良好な再現性を認めた。

5. 濾紙に附着させる L.P. 量とその染色測定値は血清 0.05 c.c. 中の蛋白濃度が 4.0 g/dl 以下で比例する事を認めた。

6. 濾紙電気泳動法は血清 L.P. 分析に有利な方法であるが、染色による Lipogramm の変化の追求のみでは不完全な場合があるので各分画構成脂質成分の分画別変化の追求も必要な場合が多い。

文 献

(第 2 編に一括した)

妊娠母体並びに胎生期新生期に於ける血清 リポ蛋白の消長について

(第 2 編 臨床的研究)

日本医科大学第二医院産婦人科 (指導 大川公康助教授)

勝 田 正 泰

Masayasu Katsuta

第一章 緒 言

濾紙電気泳動法による血清リポ蛋白分析の臨床的応用に関する報告は已に数多く見られる。即ち Gross⁴¹⁾,

Swahn⁸⁾, Bansi⁴²⁾, Kölw⁴³⁾, Kroetz⁴⁴⁾ はネフローゼ^{8) 42)}, 糖尿病^{8) 43) 45)}, 甲状腺機能低下症^{8) 45) 46)}, 動脈硬化症^{43) 46)}の際の β -リポ蛋白分画 (以下第 1 編と同様

に β -L.P.F. と略す)の増加を報告し、Klein⁴⁷⁾は慢性肝炎の際の α -L.P.F. の増加と、急性肝炎、肝硬変症の際の α -L.P.F. の減少が肝疾患の鑑別に役立つとし、小児科方面では Freisleder⁴⁸⁾等⁴⁹⁾が Intoxication の際の α -L.P.F. の消失を報告している。動脈硬化症との関係は特に注目され、我国でも岡村⁴⁸⁾、村田²⁴⁾等の報告があり、冠狀動脈硬化症、心筋梗塞の際の L.P.F. の β/α 値の増加が著明であるとしている。其他多数の報告があるが、産婦人科領域に於ける報告は稀であり、大川・勝田⁴⁹⁾⁵⁰⁾が機能性出血の際の α -L.P.F. の増加、及び妊娠母体と臍帯血液の月数による変化を報告し、矢野等⁵¹⁾が妊婦並びに褥婦の変化を、高橋等⁵²⁾が妊娠悪阻と切迫流産の際の変化を報告している等数例に過ぎない。

一方リポ蛋白 (L.P.) の構成要素であるコレステロール (Cho.) と磷脂質 (Ph.L.) の妊娠との関係に就いては 1911 年 Herrmann 等⁵³⁾⁵⁴⁾が妊婦に過 Cho 血症の起る事を報告して以来、Lindemann⁵⁵⁾、Hellmuth⁵⁶⁾、Raab⁵⁷⁾等数多くの報告があり、我国でも望月⁵⁸⁾、岡本⁵⁹⁾、勝矢・小笠原⁶⁰⁾、由利⁶¹⁾等の報告がある。妊娠中毒症との関係に就ても多くの報告があり、殊に真柄は 1930 年頃より妊娠中毒症に関する広汎な研究に於て、Cho. の妊娠中毒症発生に及ぼす影響を重視しているが、最近では舟橋⁶²⁾、長橋⁶³⁾、手島⁶⁴⁾、高田⁶⁵⁾の報告があり、何れも Cho. の増加を述べている。胎児新生児の血清脂質に関しては Hellmuth⁶⁶⁾、Eufmann⁶⁷⁾、Slemons⁶⁸⁾、Kaufmann⁶⁹⁾、Boyd⁷⁰⁾、Eufinger⁷¹⁾、Halbrecht⁷²⁾、手嶋⁷³⁾、長橋⁶²⁾、滝口⁷⁵⁾、中村⁷⁴⁾、高田⁷⁶⁾等の報告があり、何れも母体より少量であるとしており、Eufinger⁷¹⁾、長橋⁶²⁾、高田⁷⁶⁾は母体が重症妊娠中毒症の際の児の Cho. 量の増加を報告している。

妊娠母体の L.P. の性状と変化が胎児のそれと電気泳動学的並びに染色上の性状に関して同一と考える事は甚だ疑問の点であるが、私は第 1 編に記したような濾紙電気泳動法を応用して妊娠母体並びに胎児、新生児の血清脂質を L.P. との関連に於て分剝別に測定し、更にその妊娠月数による消長を追求し、その脂質代謝を知る為の一助にしようとした。

第二章 実験方法並びに験実材料

第一項 実験方法

第 1 編に詳述した。

第二項 実験材料

1955 年 1 月より 1959 年 10 月迄に国立沼津病院に

て採取した胎児血液 130 例、妊娠母体血液 131 例、新生児血液 51 例である。何れも妊娠中毒症の例以外は母体及び胎児に特別の疾患、異常を認めない例を選んだ。母体血液はなるべく空腹時に肘静脈より採血した。胎児血液は妊娠初期のものは臍帯静脈又は心臓穿刺により、後期のものは臍帯血液である。新生児血液は足臍部をメスにて刺傷し、自然に流出する血液を毛细ガラス管に採血し、片方を密封して遠心器により血清を分離した。採血は分娩後 24 時間、3 日目、6 日目の 3 回行つた。

第 1 図 妊娠 10 ヶ月母体並びに胎児の Lipogramm

第三章 実験成績

第一項 胎児血清 L.P. の妊娠月数による消長

1. 胎児 Lipogramm の変動

表 1、図 2 の如く、妊娠 4 ヶ月胎児で α -L.P.F. 29.3 $\pm$ 3.5%, β -L.P.F. 59.9 $\pm$ 10.3%, γ -L.P.F. 10.8 $\pm$ 4.5% で成人の比率と殆んど等しいのであるが、妊娠月数の進行と共に α -L.P.F. の増加、 β -L.P.F. の減少が見られ、妊娠 6 ヶ月胎児では α -L.P.F. 38.9 $\pm$ 2.2%, β -L.P.F. 48.9 $\pm$ 2.8% であり、有意差を以て α -L.P.F. の増加、 β -L.P.F. の減少が見られる。妊娠 7 ヶ月胎児では α -L.P.F. 43.5 $\pm$ 1.4%, β -L.P.F. 41.7 $\pm$ 1.6% となり、 α が β に比し僅かに多くなるが、妊娠 8, 9 ヶ月胎児では α が β より僅かに少くなるだけで、妊娠 10 ヶ月胎児では再び妊娠 7 ヶ月胎児の場合の様に α が β に比し僅かに増加し、 α -L.P.F. 43.6 $\pm$ 1.1%, β -L.P.F. 41.4 $\pm$ 1.2%, β/α 0.95 となり、妊娠初期に比し α -L.P.F. は著明に増加し、 β -L.P.F. は

第1表 胎児リポ蛋白質の消長(平均値)

妊娠月数	例数	Lipogramm %			体重量%	Ph.L. mg/dl				T.Cho. mg/dl				E.Cho. mg/dl				E/T	C/P						
						総量				総量				総量											
		α	β	α/β			α	β	γ		β/α	α	β		γ	β/α	α			β	γ				
IV	7	29.3 ±3.5	59.9 ±10.3	2.04 ±4.5	2	120	3.4	130 ±7.8	45.5 (35.0)	48.5 (37.3)	36.0 (27.7)	1.07	58.5 (14.5)	8.5 (4.5)	45.0 (8.5)	5.31	45.0 (20.0)	32.0 (71.1)	4.0 (8.9)	3.56	0.77	0.45			
V	14	30.5 ±2.1	51.2 ±2.2	18.3 ±2.4	1.68	254	3.2	150.4 ±7.8	55.5 (36.9)	54.9 (36.5)	40.0 (26.6)	0.99	58.6 ±6.8	9.6 (16.4)	41.6 (71.0)	7.4 (12.6)	4.33	44.8 ±5.0	7.8 (17.4)	30.6 (68.3)	6.4 (14.3)	3.92	0.76	0.39	
VI	13	38.9 ±2.2	48.9 ±2.2	12.2 ±2.2	1.26	581	3.5	149.7 ±7.4	63.0 (42.1)	48.5 (32.4)	38.2 (25.5)	0.77	64.0 ±6.1	14.5 (22.6)	41.8 (65.4)	7.7 (12.0)	2.92	48.7 ±2.1	11.7 (24.0)	30.7 (63.0)	6.3 (13.0)	2.63	0.77	0.43	
VII	14	43.5 ±1.4	41.7 ±1.6	14.8 ±1.8	0.96	7	992	3.7	143.1 ±16.3	62.7 (43.8)	46.1 (32.2)	34.3 (24.0)	0.74	68.4 ±7.8	18.6 (27.2)	40.0 (58.5)	9.8 (14.3)	2.15	51.7 ±7.1	14.9 (28.8)	28.7 (55.5)	8.1 (15.7)	1.93	0.76	0.48
VIII	9	41.9 ±3.1	45.3 ±2.9	12.8 ±1.8	1.08	5	1305	4.7	150.0 ±17.0	64.0 (42.7)	52.4 (34.9)	33.6 (22.4)	0.82	79.2 ±12.3	20.0 (25.2)	49.2 (62.1)	10.0 (12.7)	2.46	56.0 ±9.4	15.4 (27.5)	32.6 (58.2)	8.0 (14.3)	2.12	0.71	0.53
IX	15	41.5 ±2.5	43.5 ±2.4	15.0 ±1.8	1.05	5	2075	4.9	160.4 ±10.5	70.2 (43.7)	53.2 (33.2)	37.0 (23.1)	0.76	77.8 ±9.7	23.0 (29.6)	44.6 (57.3)	10.2 (13.1)	1.94	57.0 ±4.7	18.0 (31.6)	30.6 (53.7)	8.4 (14.7)	1.70	0.73	0.49
X	50	43.6 ±1.1	41.4 ±1.2	15.0 ±1.0	0.95	17	2957	5.6	158.9 ±8.6	67.2 (42.3)	52.4 (33.0)	39.3 (24.7)	0.78	83.8 ±5.8	23.9 (28.5)	48.1 (57.4)	11.8 (14.1)	2.01	63.2 ±4.3	19.2 (30.4)	34.0 (53.8)	10.0 (15.8)	1.77	0.75	0.53

註 () 内は%を示す。

E/T=E.Cho./T.Cho. C/P=T.Cho./Ph.L.

α -L.P.F. α -Ph.L. の相関係数 $r=+0.972$ $t=9.257$

β -L.P.F. β -Ph.L. の $r=+0.815$ $t=3.136$

α -L.P.F. α -T.Cho. の $r=+0.962$ $t=6.954$

β -L.P.F. β -T.Cho. の $r=+0.971$ $t=9.005$

$n=5$ { $P=0.01$ の場合 $t=4.032$
 $P=0.05$ の場合 $t=2.571$

第2図 胎生期、新生期リポ蛋白質の消長

左段は各成分の変化を百分率で示し、右段は mg/dl で示す。

Ph.L.(mg/dl) T.Cho.(mg/dl) E.Cho.(mg/dl)

減少する。 r -L.P.F. は月数による消長が明らかでない。図1は妊娠10ヵ月胎児Lipogrammの1例である。

2. 胎児 Ph.L. の変動

上記Lipogrammの変化を構成脂質別に検討するため、第1編に記した方法で血清並びに泳動後の濾紙の α, β, r 各分画中のPh.L.を抽出定量したが、その結果は表1、図2の如く妊娠4ヵ月胎児では総量130 mg/dl, α -Ph.L. 45.5 mg/dl (35.0%), β -Ph.L. 48.5 mg/dl (37.3%), r -Ph.L. 36.0 mg/dl (27.7%)であるが、妊娠10ヵ月胎児では総量 158.9 ± 8.6 mg/dl, α -Ph.L. 67.2 mg/dl (42.3%), β -Ph.L. 52.4 mg/dl (33.0%)となる。総量は月数による増加の傾向が明らかでなく、又分画別に見ると α -Ph.L.は妊娠月数と共に増加するのに反し、 β -Ph.L.は増加の傾向がないが、これを比率的に見ると(図2左段)妊娠月数による α -Ph.L.の比率の増加と β -Ph.L.の比率の減少が明らかに見られる。

3. 胎児 T.Cho. の変動

Ph.L.の際と同様に第1編に記した方法でT.Cho.の抽出定量を行った結果は表1、図2の如くで妊娠4ヵ月胎児では総量58.5 mg/dl, α -T.Cho. 8.5 mg/dl (14.5%), β -T.Cho. 45.0 mg/dl (77.0%)で、 r -T.Cho. 5.0 mg/dl (8.5%)であるが、妊娠月数の進むと共に総量は僅かに増加の傾向をとり、分画別に見るとPh.L.の場合と同様に α -T.Cho.は増加するが、 β -T.Cho.は増加傾向が明らかでなく(図2右段)、これを比率的に見ると α -T.Cho.の増加、 β -T.Cho.の減少が一層明らかに見られる(図2左段)。妊娠10ヵ月胎児では総量83.8 mg/dl, α -T.Cho. 23.9 mg/dl (28.5%), β -T.Cho. 48.1 mg/dl (57.4%) r -T.Cho. 11.8 mg/dl (14.1%)となる。

3. 胎児 E.Cho. の変動

E.Cho.はT.Cho.と略々同様な経過をたどるが、各月数を通じてT.Cho.に比し、 α 分画の比率が高く、 β 分画の比率が低い。即ち第1編で記した如く、 α 分画ではエステル型の占める割合が β 分画よりも高い事を示している。又総量に於けるE.Cho./T.Cho.の値の変動を見ると妊娠月数による変動が見られない。Ph.L.とT.Cho.の比、所謂C/P値は妊娠後期の胎児では増加している。

4. Lipogramm の変動と Ph.L., T.Cho. 分画値の変動との関係

妊娠月数の増加によるLipogrammのL.P.各分画

の消長と、抽出定量したPh.L.及びT.Cho.の各分画の比率の消長との関係を検討する為、両者の月数による変化の相関係数を求めて見ると、 α -L.P.F.と α -Ph.L.の相関係数 $r = +0.972$, α -L.P.F.と α -T.Cho.の相関係数 $r = +0.952$ であり、両者共1%の危険率に於て密接な相関々係にある事を示している。(表1参照)

5. 分娩の際の児頭圧迫等のStressが除外出来る帝王切開例では胎児血清Cho.が正常分娩例よりも多いとする説があるので本実験の帝切例4例について表3に示し、各脂質量を検討した。

第3表 帝王切開娩出児の血清脂質値 (mg/dl)

症 例	適 応	陣痛時間	妊娠週	磷脂質	T.Chl.	E.Chl.
大 ○	高年初産	1.	40	125	60	54
松 ○	足位破水	8	40	153	62	53
鈴 ○	破水児危険	66	41	187	67	47
村 ○	足位破水	7	41	230	87	69

尚妊娠8, 9ヵ月の胎児では生存可能で、未熟児としての保育に脂質代謝は重要な考慮を要する所であるから、未熟児の項として別に後述する。

第二項 新生児期 L.P. の消長

妊娠10ヵ月成熟児10例について分娩時、生後24時間、生後第3日、第6日の4回採血してL.P.F.の消長を追求し、内4例についてはPh.L., T.Cho., E.Cho.の消長を測定した。表4、図2に示す如くである。

1. 新生児期 Lipogramm の変動

分娩直後は α -L.P.F.が β -L.P.F.より僅かに多いが、生後24時間で已に α -L.P.F. 33.1%, β -L.P.F. 44.9%で α -L.P.F.が減少し、生後6日目では α -L.P.F. 24.9%, β -L.P.F. 49.4%となり、 α -L.P.F.は分娩直後に比し著明に減少している。 β -L.P.F.は増加する。(図2左段)

2. 新生児期 Ph.L. の変動

総量は分娩直後の160.5 mg/dlに対し生後第6日には227.0 mg/dlとなり、胎生期に比べ明らかな増加傾向を示す。分画別に見ると α -Ph.L.及び β -Ph.L.何れも増加しているが、 β -Ph.L.の増加が大きく、胎生末期とは全く逆の関係を示す。比率で見ると α -Ph.L.比率の減少、 β -Ph.L.比率の増加が見られる。

3. 新生児期 T.Cho. の変動

T.Cho.は総量は分娩時の82.0 mg/dlに対し、生

第4表 新生児リポ蛋白の消長(平均値)

生後日数	例数	体重 g	Lpogramm %			
			α	β	γ	β/α
分娩直後	10	3050	43.0 ± 4.7	42.0 ± 5.1	15.0 ± 2.2	0.98
生後1日	10	2978	33.1 ± 4.1	44.9 ± 5.0	22.0 ± 6.1	1.36
生後3日	10	3000	28.7 ± 3.7	47.0 ± 5.6	24.3 ± 2.9	1.64
生後6日	10	3050	24.9 ± 2.7	49.4 ± 5.4	25.7 ± 4.3	1.98

例数	血清蛋白 %	Ph.L. mg/dl					T.Cho. mg/dl					E.Cho. mg/dl					E/T	C/P
		総量	α	β	γ	β/α	総量	α	β	γ	β/α	総量	α	β	γ	β/α		
4	5.5	160.5 ± 12.0	70.5 (44.0)	53.0 (33.0)	37.0 (23.0)	0.75	82.0 ± 11.5	23.0 (28.0)	47.6 (58.0)	11.4 (14.0)	2.07	61.5 ± 5.2	18.4 (30.0)	33.4 (54.2)	9.7 (15.8)	1.82	0.75	0.51
4	5.3	188.3 ± 18.4	73.0 (38.8)	72.7 (38.6)	42.6 (22.6)	0.99	115.3 ± 20.8	20.7 (18.0)	79.6 (69.0)	15.0 (13.0)	3.84	75.0 ± 9.2	15.3 (20.4)	47.0 (62.6)	12.7 (17.0)	3.08	0.61	0.65
4	5.4	204.5 ± 19.8	76.5 (37.4)	80.3 (39.3)	47.7 (23.3)	1.05	145.8 ± 11.6	26.8 (18.4)	105.5 (72.3)	13.5 (9.3)	3.93	88.3 ± 8.4	18.7 (21.2)	60.6 (68.6)	9.0 (10.2)	3.24	0.60	0.71
4	5.7	227.0 ± 18.0	88.3 (38.8)	97.0 (42.8)	41.7 (18.4)	1.10	194.0 ± 15.8	32.6 (16.8)	147.0 (75.8)	14.4 (7.4)	4.51	117.0 ± 11.8	20.2 (17.3)	86.2 (73.6)	10.6 (9.1)	4.26	0.60	0.86

() 内は%を示す。

第3図 妊娠母体リポ蛋白の消長

上段は各分画の変化を百分率で示し、下段は mg/dl で示す。

後 24 時間で已に 115.3 mg/dl と急速に増加し、生後第 6 日には 194.0 mg/dl となる。分画別に見ると

β -T.Cho. は分娩直後の 47.6 mg/dl に対し、生後 24 時間には 79.6 mg/dl、生後第 6 日には 147.0 mg/dl と著明に増加するのに対し、 α -T.Cho. は分娩直後の 23.0 mg/dl に対し、生後第 6 日の 32.6 mg/dl と僅かに増加しているに過ぎない。比率的には α -T.Cho. は減少を示している。尚 T.Cho./Ph.L. (C/P) 値が分娩直後の 0.51 に対し、次第に増加し、生後第 6 日には 0.86 となり、新生児期の血清脂質増量に於て、T.Cho. の方が Ph.L. より増加傾向の大きい事を示している。

4. 新生児期 E.Cho. の変動

E.Cho. は T.Cho. に比し総量及び各分画中の量の増加が緩やかである。故に新生児期に於ける T.Cho. の増加は E.Cho. よりは遊離型 Cho. によるわけである。此の事は E.Cho./T.Cho. 値が分娩直後の 0.75 に対し、生後第 6 日には 0.6 と減

第5表 妊娠婦女の蛋白の消長(平均値)

妊 娠 月 数	例 数	Lipogramm %			例 数	血 清 蛋 白 %	総 量			Ph.L. mg/dl			総 量			T.Cho. mg/dl			E.Cho. mg/dl			E/T	C/P	
		α	β	γ			β/α	α	β	γ	β/α	α	β	γ	β/α	α	β	γ	β/α	α	β			γ
非妊婦	21	29.3 ± 1.2	54.7 ± 2.0	16.0 ± 1.6	1.87	6	7.4	211.3 ± 9.5	85.5 ± 10.4	87.2 ± 10.4	38.6 ± 10.4	1.02 (18.3)	162.8 ± 10.4	23.6 ± 10.4	122.0 ± 10.5	17.2 ± 10.5	5.17 (10.5)	104.8 ± 7.0	17.8 ± 7.0	71.0 ± 7.0	16.0 ± 7.0	3.98 (15.3)	0.64	0.77
	6	34.2 ± 1.9	50.5 ± 1.5	15.3 ± 1.8	1.48	5	7.1	207.2 ± 12.7	84.4 ± 12.7	76.0 ± 12.7	46.8 ± 12.7	0.90 (22.5)	138.2 ± 9.2	21.8 ± 9.2	102.6 ± 10.0	13.8 ± 10.0	4.70 (10.0)	96.6 ± 4.7	18.6 ± 4.7	65.4 ± 4.7	12.6 ± 4.7	3.52 (13.1)	0.70	0.67
III	13	33.8 ± 1.7	52.5 ± 1.6	13.7 ± 1.8	1.55	5	6.8	166.0 ± 19.3	65.4 ± 19.3	63.0 ± 19.3	37.6 ± 19.3	0.96 (22.7)	122.8 ± 11.0	23.6 ± 11.0	84.2 ± 12.2	15.0 ± 12.2	3.56 (12.2)	94.0 ± 6.1	21.2 ± 6.1	59.8 ± 6.1	13.0 ± 6.1	2.83 (13.8)	0.76	0.74
IV	10	33.9 ± 1.8	52.4 ± 1.5	13.7 ± 1.4	1.54	5	6.7	225.4 ± 13.3	90.8 ± 13.3	85.6 ± 13.3	49.0 ± 13.3	0.94 (21.7)	161.8 ± 15.7	35.0 ± 15.7	108.8 ± 11.2	18.0 ± 11.2	3.11 (11.2)	105.8 ± 6.9	26.0 ± 6.9	64.2 ± 6.9	15.6 ± 6.9	2.47 (14.7)	0.65	0.72
V	12	34.2 ± 1.8	53.6 ± 2.5	12.2 ± 1.2	1.57	5	6.3	216.2 ± 18.1	84.2 ± 18.1	87.2 ± 18.1	44.8 ± 18.1	1.04 (20.8)	173.2 ± 11.8	29.2 ± 11.8	128.0 ± 9.2	16.0 ± 9.2	4.38 (9.2)	118.6 ± 11.8	24.4 ± 11.8	79.4 ± 11.8	14.8 ± 11.8	3.26 (12.4)	0.68	0.80
VI	10	32.4 ± 2.6	56.7 ± 2.6	10.9 ± 2.5	1.75	5	7.0	261.6 ± 15.4	100.8 ± 15.4	107.4 ± 15.4	53.4 ± 15.4	1.07 (20.4)	224.0 ± 21.9	38.4 ± 21.9	167.0 ± 8.3	18.6 ± 8.3	4.31 (8.3)	153.4 ± 13.3	29.6 ± 13.3	107.6 ± 10.1	16.2 ± 10.1	3.64 (10.6)	0.68	0.86
VII	10	30.8 ± 2.9	57.8 ± 2.6	11.4 ± 1.8	1.88	8	6.8	272.7 ± 11.1	100.0 ± 11.1	115.6 ± 11.1	57.1 ± 11.1	1.16 (21.0)	233.5 ± 11.1	40.4 ± 11.1	176.0 ± 7.3	17.1 ± 7.3	4.36 (7.3)	155.6 ± 5.2	30.5 ± 5.2	110.0 ± 7.0	15.1 ± 7.0	3.16 (9.7)	0.66	0.85
VIII	10	28.5 ± 2.3	58.4 ± 2.8	13.1 ± 1.9	2.04	7	6.9	278.2 ± 13.5	101.0 ± 13.5	121.5 ± 13.5	55.7 ± 13.5	1.20 (20.1)	243.5 ± 10.2	38.2 ± 10.2	186.8 ± 7.6	18.5 ± 7.6	4.90 (7.6)	155.8 ± 6.5	26.3 ± 6.5	115.7 ± 6.5	13.8 ± 6.5	4.21 (8.9)	0.64	0.87
IX	17	26.0 ± 1.8	62.6 ± 2.4	11.4 ± 2.3	2.41	7	6.7	310.6 ± 11.3	111.9 ± 11.3	135.3 ± 11.3	63.4 ± 11.3	1.21 (20.4)	250.0 ± 20.3	42.4 ± 20.3	190.0 ± 7.0	17.6 ± 7.0	4.48 (7.0)	161.3 ± 12.2	29.6 ± 12.2	118.1 ± 12.2	13.6 ± 12.2	4.03 (8.4)	0.65	0.81
X	25	25.7 ± 1.8	62.6 ± 2.4	11.7 ± 1.2	2.44	10	6.7	302.5 ± 14.7	108.3 ± 14.7	136.1 ± 14.7	58.1 ± 14.7	1.25 (19.3)	263.2 ± 13.7	40.3 ± 13.7	202.7 ± 7.7	20.2 ± 7.7	5.03 (7.7)	167.4 ± 3.9	30.4 ± 3.9	123.8 ± 3.9	13.2 ± 3.9	4.08 (7.9)	0.64	0.87
産後 第6日	6	29.2 ± 2.8	54.9 ± 2.4	15.9 ± 2.9	1.88	6	6.7	275.5 ± 16.3	106.7 ± 16.3	120.0 ± 16.3	48.8 ± 16.3	1.13 (17.7)	210.5 ± 17.3	41.3 ± 17.3	156.0 ± 6.4	13.2 ± 6.4	3.78 (6.4)	136.1 ± 12.9	32.8 ± 12.9	91.8 ± 12.9	11.5 ± 12.9	2.80 (8.5)	0.65	0.76

() は%を示す。

 α -L.P.F. と α -Ph.L. の相関係数 $r = +0.783, t = 3.566$ $n = 8$ β -L.P.F. と β -Ph.L. の " $r = +0.944, t = 8.065$ α -L.P.F. と α -T.Cho. の " $r = +0.515, t = 1.704$ β -L.P.F. と β -T.Cho. の " $r = +0.669, t = 2.575$ $P = 0.01$ の場合 $t = 3.355$ $P = 0.05$ の場合 $t = 2.306$

第6表 同一例の妊娠月数による経過(妊娠母体)

症 例	妊 娠 月 数	採 血 日 期	血 清 蛋 白 %	Lipogramm %			Ph. L. mg/dl			総 量	T. Cho. mg/dl			総 量	E. Cho. mg/dl			E/T	C/P
				α	β	γ	α	β	γ		α	β	γ		α	β	γ		
石	VII	2/VII	7.2	31.2	54.6	14.2	1.75			284	100	112	72	1.12	48	184	14	3.83	
										(35.2)	(39.4)	(25.4)		246	(19.5)	(74.8)	(5.7)		0.87
	VIII	17/VII	7.2	27.7	57.0	15.3	2.06			290	104	110	76	1.06	45	194	21	4.32	
										(35.8)	(38.0)	(26.2)		260	(17.3)	(74.6)	(8.1)		0.90
○	IX	13/IX	7.0	27.4	63.0	9.6	2.30			306	102	123	81	1.21	53	218	19	4.11	
										(33.4)	(40.2)	(26.4)		290	(18.3)	(75.2)	(6.5)		0.95
	X	9/X	7.0	24.2	62.0	13.8	2.56			295	100	126	69	1.26	46	206	18	4.48	
										(33.9)	(42.7)	(23.4)		270	(17.0)	(76.3)	(6.7)		0.92
関	VII	15/VII	7.0	30.2	55.1	14.7	1.83			250	100	105	45	1.05	34	135	12	3.97	
										(40.0)	(42.0)	(18.0)		181	(18.8)	(74.6)	(6.6)		0.72
	VIII	7/VIII	6.8	29.2	55.1	15.7	1.89			278	114	120	44	1.05	40	147	11	3.68	
										(41.0)	(43.2)	(15.8)		198	(20.2)	(74.2)	(5.6)		0.71
○	IX	7/IX	6.8	25.6	57.9	16.5	2.26			300	118	133	49	1.13	41	167	12	4.08	
										(39.4)	(44.3)	(16.3)		220	(18.6)	(75.9)	(5.5)		0.73
	X	3/X	6.6	24.8	60.0	15.2	2.42			308	118	136	54	1.15	45	204	21	4.54	
										(38.3)	(44.2)	(17.5)		270	(16.7)	(75.5)	(7.8)		0.88
関	VII	10/VII	7.0	31.2	53.0	15.8	1.70			280	98	126	56	1.29	43	187	10	4.35	
										(35.0)	(45.0)	(20.0)		240	(17.8)	(78.0)	(4.2)		0.86
	VIII	15/VIII	6.8	27.8	56.0	16.2	2.02			303	100	154	49	1.54	47	232	11	4.94	
										(33.0)	(50.8)	(16.2)		290	(16.2)	(80.0)	(3.8)		0.96
○	IX	10/IX	6.7	25.6	57.6	16.5	2.26			312	99	163	50	1.65	49	260	15	5.30	
										(31.7)	(52.3)	(16.0)		324	(15.2)	(80.2)	(4.6)		1.04
	X	7/X	6.6	25.9	57.2	16.9	2.21			320	106	159	55	1.50	49	257	24	5.25	
										(33.1)	(49.7)	(17.2)		330	(14.7)	(78.0)	(7.3)		1.03

() 内は%を示す

少している事によつても示されている。

第三項 妊娠母体 L.P. の消長

妊娠母体 119 例, 対照非妊婦 (20才看護婦) 21例につき Lipogramm の変化を追求し, その内妊娠母体 63 例, 非妊婦 6 例につき Ph.L., T.Cho., E.Cho. の変化を追求した結果を表 5, 図 3 に示した。採血時期は各妊娠月数共, 症例数が四季を通じてほぼ均等である。又同一症例につき, 妊娠 7 ヶ月以後の経過を追求し得た 3 例について表 6 に示した。

1. 妊娠母体 Lipogramm の変動

妊娠前半期には非妊婦に比べ α -L.P.F. の増加, β -L.P.F. の減少が見られ, 妊娠 2 ヶ月の β -L.P.F. 50.5 % は非妊婦の β -L.P.F. 54.7 % と比べ推計学的に 5 % の危険率に於て有意の減少を示している。妊娠 6 ヶ月以後に α -L.P.F. の減少, β -L.P.F. の増加が見られ, 妊娠 9 ヶ月の β -L.P.F. 62.6 % から非妊婦に比べ有意の増加を示している。産褥 6 日目には已に非妊婦に等しい比率となつてゐる。

2. 妊娠母体 Ph.L. の変動

非妊婦では総量 211.3 mg/dl で, α, β 両分副値が大差がないが, 妊娠 3 ヶ月で総量 166.0 mg/dl と有意の減少を示し, 其後増加して妊娠 6 ヶ月では 261.6 mg/dl と有意の増加を示す。妊娠 10 ヶ月では 302.5 mg/dl となる。分副別に変動を見ると, 妊娠 2 ヶ月では α -Ph.L. は β -Ph.L. より多くなるが其後月数と共に β -Ph.L. の増加傾向が大きき, 妊娠 5 ヶ月以後 β -Ph.L. が α -Ph.L. より大となる。百分率で見ると, (図 3 上段) β -Ph.L. の妊娠前半期減少, 後半期増加に対し, α -Ph.L. は全く逆の関係を示す。分娩後 6 日目には総量が減少し, 比率的に α -Ph.L. の増加, β -Ph.L. の減少を示す。

3. 妊娠母体 T.Cho. の変動

非妊婦の総量 162.8 mg/dl に対し, 妊娠 2, 3 ヶ月では有意差を以て減少し, 妊娠 3 ヶ月で 122.8 mg/dl であるが, 妊娠 6 ヶ月では有意の増加を示し, 224.0 mg/dl となり, 妊娠 10 ヶ月では 263.2 mg/dl となる。分副別に見ると β -T.Cho. は非妊婦の 122.0 mg/dl (75.0 %) に対し, 妊娠 3 ヶ月では 84.2 mg/dl (68.6 %) と量的にも比率的にも減少しているが, 妊娠 6 ヶ月以後増加し, 妊娠 10 ヶ月では 202.7 mg/dl (77.0 %) となる。 α -T.Cho. も月数と共に増加するが図に示すように増加傾向が β -T.Cho. の様に著しくない。このように非妊婦に比べ妊娠後半期には量的に増加しているが, 分副比率では著明の変化がない。此の点は

Ph.L. の後半期の α 分副比率の減少, β 分副比率の増加の明らかな事と異つてゐる。分娩後 6 日目には総量の減少が見られ, 分副比率で α -T.Cho. の増加, β -T.Cho. の減少が見られる。C/P 値は妊娠初期に低く後半期に高くなり, 非妊婦 0.77 に対し妊娠 10 ヶ月 0.87 となる。即ち妊娠による血清脂質増加は Ph.L. より Cho. が著明な事を示す。

4. 妊娠母体 E.Cho. の変動

E.Cho. はほぼ T.Cho. と同様な経過を示すが妊娠月数による総量及び β -分副中の増加の傾向が T.Cho. より緩慢である。従つて E/T 値が妊娠初期に高く, 妊娠後半期に低くなつてゐる。又各月数を通じて第 1 編記載の如く α -分副比率が T.Cho. のそれより高く, β -分副比率が T.Cho. のそれより低くなつてゐる。

5. Lipogramm の変動と Ph.L. 及び T.Cho. 分副値の変動との関係

Lipogramm の L.P. 各分副の月数による変動と Ph.L. 及び T.Cho. 各分副値の変動との関係々係を検討して見ると, β -L.P.F. と β -Ph.L. (分副比) の相関は相関係数 $r = +0.944$ で 1 % の危険率で密接な相関があるが, β -L.P.F. と β -T.Cho. (分副比) は相関係数 $r = +0.669$ であり, 5 % の危険率に於て僅かに有意の相関が認められる。即ち妊娠後半期の Lipogramm に於ける β -L.P.F. の増加は主として Ph.L. により左右されている事が判る。(表 5 参照)

第四項 未熟児に於ける L.P. の変化

妊娠 8 ヶ月 5 例, 妊娠 9 ヶ月 8 例, 妊娠 10 ヶ月 4 例の体重 2,500 g 以下 (1,300~2,500 g) の未熟児の分娩直後の L.P. の変化を月別及び母体妊娠中毒症の有無により分けて, 各々の平均値を見ると表 7 に示す如くである。対照としての 10 ヶ月の成熟児に比べ各月数を通じて α -L.P.F. の減少, β -L.P.F. の増加が著明であり, 母体に妊娠中毒症のある例では一層著明である。推計学的に検討する為, 未熟児全例 (17例) の平均を妊娠 10 ヶ月成熟児 17 例の平均と比較して見ると, 表 7 下欄の如くで, 未熟児では α -L.P.F. 38.6 %, β -L.P.F. 46.1 % で α -L.P.F. が β -L.P.F. より少いが, 成熟児では α -L.P.F. の方が多く, α -L.P.F. 43.1 %, β -L.P.F. 41.2 % である。推計学的に未熟児成熟児の α -L.P.F. の差は 5 % の危険率で $t = 2.145$ で有意であり, β -L.P.F. の差も $t = 2.325$ で有意である。これを Ph.L., T.Cho. について見ると, 総量は成熟児の Ph.L. 158.9 mg/dl, T.Cho. 83.8 mg/dl

第7表 未熟児に於けるリポ蛋白の変化

妊娠週数	母症 体中有毒無	例数	体重g	血清蛋白%	Lipogram			%	Ph.L.			mg/dl	T.Cho.			mg/dl	E.Cho.			mg/dl
					Lipogram				Ph.L.				T.Cho.				E.Cho.			
					α	β	γ	β/α	總量	α	β		γ	總量	α		β	γ	總量	
Ⅷ	無	5	1305	4.7	39.3	46.2	14.5	1.18	150.0	64.0	52.4	33.6	79.2	20.0	49.2	10.0	56.0	15.4	32.6	8.0
										(42.7)	(34.9)	(22.4)		(25.2)	(62.1)	(12.7)				(27.5)
Ⅸ	有	3	2113	5.3	35.8	46.9	17.3	1.31	156.7	64.3	55.4	37.0	86.6	22.0	55.3	9.3	60.7	18.0	34.7	8.0
										(41.1)	(35.3)	(23.6)		(25.4)	(63.8)	(10.8)				(29.7)
	無	5	2075	4.9	40.4	43.4	16.2	1.07	160.4	70.2	53.2	37.0	77.8	23.0	44.6	10.2	57.0	18.0	30.6	8.4
										(43.7)	(33.2)	(23.1)		(29.6)	(57.3)	(13.1)				(31.6)
	有	2	2323	5.1	37.6	49.1	13.3	1.31	159.0	67.0	55.0	37.0	82.0	18.5	50.5	13.0	59.0	16.0	33.0	10.0
										(42.1)	(34.6)	(23.3)		(22.6)	(61.5)	(15.9)				(27.0)
Ⅹ	無	2	2375	6.0	37.9	48.4	13.7	1.28	141.5	60.0	49.0	32.5	72.5	15.5	45.0	12.0	62.5	14.5	37.0	11.0
										(42.4)	(34.6)	(23.0)		(21.4)	(62.0)	(16.6)				(23.2)
未熟児		17	1912	5.1	38.6	46.1	15.3	11.9	154.3	65.7	53.1	35.5	79.7	20.6	48.6	10.5	58.2	16.6	32.9	8.7
					± 1.7	± 1.8	± 1.4		± 10.1	(42.6)	(34.4)	(23.0)	± 5.6	(25.9)	(60.9)	(13.2)	± 4.2	(28.5)	(56.5)	(15.0)
成熟児		17	2957	5.6	43.1	41.2	15.7	0.96	158.9	67.2	52.4	39.3	83.8	23.9	48.1	11.8	63.2	19.2	34.0	10.0
					± 1.4	± 1.5	± 1.4		± 8.6	(42.3)	(33.0)	(24.7)	± 5.8	(28.5)	(57.4)	(14.1)	± 4.3	(30.4)	(53.8)	(15.8)

() 内は%を示す。

未熟児・成熟児 β -L.P.L. の差 $t=2.325$ (有意) } $n=32, P=0.05$ の場合 $t=2.021$ ($n=40$)
 α -L.P.F. の差 $t=2.145$ (有意)

第8表 未熟児生後の変化 (Lipogram)

	例 数	体 重 g	成 熟 児			例 数	体 重 g	未 熟 児				
			α	β	γ			β/α	α	β	γ	β/α
分娩直後	10	3050	42.5	42.4	15.1	0.97	1996	35.3	48.1	16.6	1.36	
生後第1日	10	2978	33.1	44.9	22.0	1.36	7	1904	31.9	51.2	16.9	1.61
" 第3日	10	3000	28.7	47.0	24.3	1.64	7	1941	27.9	50.9	21.2	1.82
" 第6日	10	3050	24.9	49.4	25.7	1.98	7	1976	28.3	50.8	20.9	1.80

第9表 妊娠中重症に於けるリポ蛋白の変化(団体)

症例	初産・経別	病名	浮腫	血圧	蛋白尿	B.S.P. 数	妊娠月令	年令	Lipogramm %			Ph.L. mg/dl			T.Cho. mg/dl			E.Cho. mg/dl										
									血蛋白 %	β		f/a	α	β	γ	α	β	γ	α	β	γ	α	β	γ				
										α	β														γ			
宮○経	妊娠腎(慢性型)	(++)	150/100	(++)	2.2% 円柱(+)	3.5	7	30	6.6	27.3	57.6	15.1	2.11	388	131	176	81	35	220	17	272	186	23	146	17	(12.4)	(78.5)	(9.1)
鈴○初	妊娠腎(軽症)	(++)	150/96	(++)	0.8%	13.0	9	30	5.4	21.4	65.2	13.4	3.03	258	84	118	56	18	133	13	164	102	14	76	12	(13.7)	(74.5)	(11.8)
牧○経	妊娠腎	(++)	146/80	(++)	9.0%	0	9	28	6.0	26.8	61.7	11.5	2.30	463	123	256	84	74	351	15	440	285	45	230	10	(15.8)	(80.7)	(3.5)
小○初	妊娠腎	(++)	200/90	(++)		9.0	9	23	7.3	29.5	60.9	9.6	2.06	343	134	144	65	35	268	17	320	197	22	163	12	(11.2)	(82.7)	(6.1)
鈴○初	妊娠腎(軽症)	(++)	170/110	(++)	0.7%		10	27	6.8	16.2	69.6	14.2	4.32	342	133	144	65	27	230	24	281	177	25	131	21	(14.1)	(74.0)	(11.9)
久○初	妊娠腎(軽症)	(++)	152/92	(++)	0.4%	7.5	10	22	5.8	22.5	57.5	20.0	2.56	357	137	159	61	39	277	20	336	254	39	197	18	(15.4)	(77.5)	(7.1)
近○初	妊娠腎(軽症)	(++)	150/94	(++)	0.3%	4.5	10	23	6.0	30.1	60.9	9.0	2.02	420	150	190	80	44	286	26	356	264	38	205	21	(14.5)	(77.5)	(8.0)
向○経	浮腫蛋白尿	(++)	136/60	(++)	0.4%		10	25	6.8	21.8	63.0	15.2	2.9	540	188	250	102	70	362	18	450	242	43	190	9	(17.8)	(78.5)	(3.7)
関○経	妊娠腎血正	(+)	184/120	(+)	0.1%		10	25	7.0	23.0	61.1	15.9	2.66	320	102	141	77	29	249	22	300	162	29	119	14	(18.5)	(73.4)	(8.6)
森○浮腫蛋白尿	腫蛋白尿	(++)	138/64	(++)			10	36	6.0	26.1	61.8	12.1	2.37	310	112	135	63	28	214	18	260	193	19	156	18	(9.8)	(80.9)	(9.3)
松○初	浮腫蛋白尿	(++)	130/70	(++)	0.8%	8.0	10	26	7.0	24.6	61.8	13.6	2.52	340	131	152	57	33	231	21	285	178	31	133	14	(17.4)	(74.7)	(7.9)
堤○経	妊娠腎(慢性型)	(++)	180/150	(++)	18.0% 円柱(+)	18.0	10	28	5.8	33.3	58.1	8.6	1.74	229	86	100	43	31	160	16	207	150	24	114	12	(16.0)	(76.0)	(8.0)

() 内は%を示す。

に対し未熟児は Ph.L. 154.3 mg/dl, T.Cho. 79.7 mg/dl とそれぞれ減少しているが推計学的に有意差はない。分劑別に見ると, Ph.L. でも T.Cho. でも未熟児に於ては, Lipogramm の変化と同様に成熟児に比べ α -分劑の減少, β -分劑の増加が見られる。しかし推計学的には 5% の危険率に於ても有意の差を示さない。

生後 24 時間以後の未熟児 L.P. の変化については, 未熟児では Ph.L., Cho. 等の定量に充分な量の採血が不可能であつたので, Lipogramm の変化のみを追求した。表 8 に示す如くで, 未熟児 7 例と成熟児 10 例の分娩直後, 生後 24 時間, 3 日目, 6 日目の平均

値を比較した。未熟児は 8 ヶ月 2 例, 9 ヶ月 5 例である。表の如く成熟児では分娩直後に已に α -L.P.F. が多く β -L.P.F. が少ないが, 其後の新生児期の経過で α -L.P.F. の減少, β -L.P.F. の増加が著明であるが, 未熟児ではその増減が緩徐である。

第五項 妊娠中毒症(輕症)に於ける L.P. の変化
妊娠母体の妊娠中毒症の際の L.P. の変化は表 9 の如くで, 子癇の如き重症例を含まず, 妊娠腎も比較的輕症のものである。この内妊娠 10 ヶ月の症例 7 例(輕症妊娠腎 3 例, 浮腫蛋白尿 3 例, 妊娠高血圧 1 例で慢性型の 1 例は除く)の平均値を妊娠 10 ヶ月正常妊娠 10 例の平均値と比較して見ると表 10 の如くであり,

第 10 表 正常妊娠母体と妊娠中毒症母体のリポ蛋白の比較

(妊娠 10 ヶ月)

	例 数	血清 蛋白 %	Lipogramm %				總 量	Ph.L. mg/dl			
			α	β	γ	β/α		α	β	γ	β/α
正 常 妊 娠	10	6.7	25.4 ± 1.6	59.1 ± 1.6	15.5 ± 1.4	2.33	302.5 ± 14.7	108.3 (35.8)	136.1 (44.9)	58.1 (19.3)	1.25
中 毒 症	7	6.5	23.5 ± 1.6	62.2 ± 1.4	14.3 ± 1.3	2.65	375.6 ± 31.0	136.1 (36.2)	167.3 (44.6)	72.2 (19.2)	1.23

	總 量	T.Cho. .mg/dl				總 量	E.Cho. .mg/dl			
		α	β	γ	β/α		α	β	γ	β/α
正 常 妊 娠	263.2 ± 13.7	40.3 (15.3)	202.7 (77.0)	20.2 (7.7)	5.03	167.4 ± 3.9	30.4 (18.2)	123.8 (73.9)	13.2 (7.9)	4.06
中 毒 症	324.0 ± 17.9	38.6 (11.9)	264.1 (81.5)	21.3 (6.6)	6.95	210.0 ± 15.9	32.0 (15.2)	161.6 (77.0)	16.4 (7.8)	5.06

() は%を示す。

正常妊娠・中毒症 β -L.P.F. の差 $t=1.3$ (有意でない) }
 " β -T.Cho.(%) の差 $t=2.557$ (有意) } $n=15,$
 " Ph.L. 總量の差 $t=2.348$ (有意) } $P=0.05$ の場合 $t=2.131$
 " T.Cho. 總量の差 $t=2.695$ (有意) }

Lipogramm に於て β -L.P.F. が中毒症では 62.2% (正常妊娠では 59.1%) と増加しているが, 推計学的に 5% の危険率に於ても有意ではない。Ph.L. は総量が中毒症では 375.6 mg/dl (正常妊娠 302.5 mg/dl) と増加し, 5% の危険率で $t=2.348$ で有意差がある。分劑別に見ると量的には各分劑共増加しているが, 比率では β -分劑比率の増加は見られない。T.Cho. は中毒症では総量 324 mg/dl (正常妊娠 263.2 mg/dl) と増加し, 5% の危険率で $t=2.695$ で有意の増加を示している。分劑別に見ると β -T.Cho. の増加が著明

であり, 比率に於ても 81.5% (正常妊娠 77.0%) と明らかに増加しており, 推計学的に 5% の危険率に於て $t=2.557$ で有意である。 β/α 値を見ても正常妊娠の 5.03 に対し 6.95 と増加している。要するに妊娠中毒症では Lipid 総量及び β -T.Cho. の増加が特長である。

第六項 母体に妊娠中毒症のある胎児の L.P. の変化

妊娠 9 ヶ月 3 例, 妊娠 10 ヶ月 3 例, 計 6 名の妊娠腎(比較的輕症)の臍帶血液の L.P. の変化を表 11

第11表 母体に妊娠中毒症ある胎児のリンゴ蛋白の變化

症 例	初産 ・ 経別令	年 令	病 名	妊 娠 月 数	浮 腫	血 圧	尿 蛋白	B S P %	体 重 %	Lipogrammm %			Ph.L. mg/dl			T.Cho. mg/dl			E.Cho. mg/dl									
										α	β	γ	α	β	γ	α	β	γ	α	β	γ							
牧 ○	経	28	妊娠科	IX	卅	146/80	(卅)	0	2235	5.8	34.8	43.5	21.7	1.25	61 (38.7)	63 (39.9)	33 (21.4)	37 (26.8)	87 (63.1)	14 (10.1)	29 (33.4)	48 (55.1)	10 (11.5)					
山 ○	初	23	妊娠科	IX	卅	200/90	(卅)	9.0	2160	5.8	39.1	43.5	17.4	1.11	65 (44.0)	48 (32.4)	35 (23.6)	12 (20.3)	39 (66.1)	8 (13.6)	12 (24.0)	30 (60.0)	8 (16.0)					
鈴 ○	経	30	妊娠科	IX	卅	168/96	(卅)	8.0	1945	5.6	33.4	53.8	12.8	1.62	67 (40.6)	55 (33.4)	43 (26.0)	17 (27.0)	40 (63.5)	6 (9.5)	14 (31.1)	25 (55.6)	6 (13.3)					
大 ○	初	42	妊娠科	X	卅	160/90	(卅)	5.0	2490	4.8	32.2	54.2	13.6	1.68	50 (40.0)	45 (36.0)	30 (24.0)	15 (25.0)	37 (61.7)	8 (13.3)	14 (26.0)	32 (59.2)	8 (14.8)					
近 ○	初	23	妊娠科	X	卅	150/90	(卅)	4.5	2585	5.2	43.0	43.2	13.8	1.0	69 (41.1)	58 (34.5)	41 (24.4)	17 (22.1)	47 (61.0)	13 (16.9)	15 (26.3)	32 (56.1)	10 (17.6)					
渡 ○	初	21	妊娠科	X	卅	170/90	(卅)	2145	5.0	43.0	44.0	13.0	1.02	65 (43.4)	52 (34.6)	33 (22.0)	20 (23.0)	54 (62.0)	13 (15.0)	17 (27.9)	34 (55.7)	10 (16.4)						
6例中毒症児 (平均)										2260	5.4	37.6 ± 2.2	47.0 ± 2.2	15.4 ± 1.4	1.25	152.2 ± 6.3	62.8 (41.3)	53.5 (35.1)	35.9 (23.6)	80.7 ± 12.2	19.7 ± 2.4	50.7 ± 2.8	10.3 ± 1.2	59.0 ± 6.1	16.8 ± 2.8	33.5 ± 6.7	8.7 ± 1.4	
17例正常妊娠児 (平均) (妊娠10ヶ月)										2957	5.6	43.1 ± 1.4	41.2 ± 1.5	15.7 ± 1.4	0.96	158.9 ± 8.6	67.2 (42.3)	52.4 (33.0)	39.3 (24.7)	83.8 ± 5.8	23.9 ± 2.8	48.1 ± 1.1	11.8 ± 4.3	63.2 ± 4.3	19.2 ± 3.8	34.0 ± 3.0	10.0 ± 4.3	15.8 ± 3.8

() 内%を示す。

中毒症児・正常妊娠児 α -L.P.F. の差 $t=2.106$ (有意) $n=21$
 β -L.P.L. の差 $t=2.163$ (有意) $P=0.05$ の場合 $t=2.080$
 β -T.Cho. の差 $t=2.145$ (有意) %

に示した。6例の平均を妊娠 10 ヶ月正常妊娠胎児17例の平均と比較すると表 11 下欄の如く、Lipogrammm において α -L.P.F. は正常児の 43.1% に対し 37.6% と減少し、 β -L.P.F. は正常児の 41.2% に対し 47.0% と増加しており、推計学的に何れも 5% の危険率で $t=2.106$, $t=2.163$ と有意の増減を示している。

Ph.L., T.Cho. については何れも総量が正常児より少ないが、分割比率では β -分割の比率が正常児より増加しており、殊に T.Cho. は 62.8% で正常児の 57.4% に比べ 5% の危険率に於て $t=2.145$ で有意の増加を示している。

第四章 考案並びに総括

1. 胎児 L.P. について

胎児 L.P. は母体 L.P. と直接的又は間接的な関係を有するかどうか、或は又胎児が独自に産するものであるかを検討する時、母体 L.P. と発生途上の胎児 L.P. と同一視して差支えないかは全く疑問の点である。妊娠母体に過脂質血症が見られ、Ph.L., T.Cho. 等が増量する時、胎児血中ではそれ等は何れも母血中より低値である事は Slemons⁶⁸、Boyd⁷⁰、Eufinger⁷¹、等により指摘され、Slemons⁶⁸ はこの事実より胎盤は脂質を通きぬとし、Boyd⁷⁰ は少量の脂質が通過するに過ぎないと述べている。一方奥田⁸² は動物実験で脂肪乳剤に牛胆汁を加え完全乳化による微細粒子にした場合、一部は絨毛移行が認められた事実から、より微細粒子たる Lipoprotein の状態になれば胎仔に移行するのではないかと述べている。此の説に従つて母体 L.P. の一部胎児直接移行を認めるとすれば、胎児 L.P. の分消長で妊娠月数が進み胎盤血行が完成されると共に α -分消の比較的增加を示すのは容積の小さい α -L.P. (分子量が β -L.P. の 1/6.5) が胎盤を介して母体より移行し易い為とも考えられる。しかしながら近年アイソトープを使用して Goldwater 等⁷⁷ 及び Popjak 等^{78,79} が D² 標識脂肪を用いて動物実験で母体脂肪の胎仔脂肪への移行を追求し、移行するのは極く一部であり、胎仔脂肪の大部分は胎仔内で合成されるものである事を立証した。又 Nielson⁸⁰、Popjak⁸¹ は P³² 標識磷脂質を母側に注射しても胎仔には殆んど検出されない事によつて Ph.L. の胎盤通過を否定し、Ph.L. は胎仔内で合成される事を認めた。これらのアイソトープ実験から考えれば、母体 L.P. の胎児への直接移行は肯定出来ない。故に胎児 L.P. の大部分は複雑な胎盤での分解代謝過程を経て胎児側で再合成されたものか、或は全く新たに産生されたもので

あるとするのが適当と思われる。L.P. の主要な構成要素である Ph.L., T.Cho. が何れも肝臓で合成される事から、L.P. の変化と胎児肝臓の発育分化との関係が考えられる。これは成人肝疾患に際し鋭敏な Lipogrammm の変化の見られる事からも充分推量される。即ち妊娠月数の進むと共に α -L.P.F. の増加する事と胎児肝の分化とは密接な関係があると考えられる。又胎児の発育と共に内分泌臓器の機能も L.P. 代謝に相当な役割を果すと思われ、又更に重要視すべきは胎盤で合成され臍帯より移行する性ホルモンの影響である。Siegert⁸³、Wenner⁸⁴、宮川⁸⁵等によれば、臍血中の Estrogen は殆んど母血に等しく、しかも妊娠月数と共に増加すると云われ、宮川⁸⁵は胎児でも Estrogen の腸肝循環が行われているとしている。性ホルモンは一種の L.P. であり、それ自身が Lipogrammm を左右する重要な因子であると同時に、Entenman⁸⁶、田淵等⁸⁰ が Estradiol benzoate の血清脂質増加作用を報告しているのでも明らかな様に L.P. 代謝に重要な役割を演じている。故に胎児 L.P. の α -L.P.F. の増加には胎盤 Estrogen の胎児への移行が重要な因子を占めていると思われる。

胎児血清の Ph.L. 及び T.Cho. を分割別に抽出定量した成績は他に文献を見ないが、本実験によると、Ph.L. 及び T.Cho. は α -分消中に妊娠月数と共に増加し、これは α -L.P.F. と全く平行して増加するので、 α -L.P.F. の増加がホルモン特に Estrogen と関係あると考えればこれらのホルモンが蛋白と結合するには Ph.L. 又は Cho. が何等かの役割を演じているようである。

分娩直後の10ヵ月胎児血清 Ph.L. 量及び Cho. 量は諸家の報告を見ると T.Cho. (カッコ内は E.Cho.) は Kaufmann⁶⁹ 72.5 mg/dl (50.0 mg/dl) (以下単位は何れも mg/dl) Effkemann⁶⁷ 90.4(75.9), Eufinger⁷¹ 79.0, Boyd⁷⁰ 84±15, 高田⁷⁴ 56.8(45.6), 手嶋⁷³ 75.3(41.5), 中村⁷⁴ 86 であり、Ph.L. は Effkemann⁶⁹ 8.5 (P 値), Hellmuth⁶⁸ 3.6 (P 値), 高田⁷⁴ 63.0 中村⁷⁴ 192.9 であり、Cho. は何れも 80 mg/dl 前後で本実験の成績と大差がないが Ph.L. は相当な報告差が見られる。

2. 新生児期の L.P. について

Freisledrer 等⁷⁰ は分娩時臍帯血の β -L.P.F. の消失(これについては第1編で考察した。)と、数時間後の出現を報告しており、Swahn 及び Rafstedt⁸⁷ は分娩後の β -L.P.F. の増加が食餌によるものか又は他の

extrauterin の影響によるものか疑問であるとしているが、Freisledrer 等は食餌投与前の増加を指摘している。本実験でも同様に未熟児等で生後 24 時間食餌を投与しなかつた例でも、すべて β -L.P.F. の増加を認めた。又 Ph.L. 及び T.Cho. の生後の急速な増量を認め、これが主に β -分剌中に増加する事は Lipogrammm に於ける β -L.P.F. の生後の急速な増加の一因子であると思われる。又この α -L.P.F. の相対的減少による β -L.P.F. の相対的増加は生後 Estrogen の排泄による α -分剌の減少によるものとも考えられ、これは新産女児の子宮出血を 50% に認めたという加藤⁴¹⁾の報告がホルモン消褪出血と何等かの関係ある事を思わせ、本実験の結果と比べて興味深い。本実験の生後 6 日目の Lipogrammm は釜江⁴²⁾の乳児期 (1~12 ヶ月) の平均値 (α 27.7%, β 53.3%, γ 24.0%) に近くなっている。

Cho. の生後の急激な増量は Mühlböck⁴³⁾ が始めて報告し、Sperry は 3~4 日で最高になるとしている。本実験でも生後の急速な Ph.L. 及び Cho. の増加、殊に T.Cho. の著明な増加を認めた。この原因については小島⁴⁴⁾は帝切時の臍帯血 (2 例) の Cho. 量が正常分娩例より高い事から推論し、本来高かるべき胎児 Cho. 量が、分娩という一種の Stress により減少し、生後 Stress の除かれる為に増量復旧するのではないかとしている。しかし Rafstedt⁴⁵⁾ は帝切例、正常分娩例に変化を認めないと述べており、本実験でも表 3 の如く帝切 4 例は何れも Cho. 量が 60~87 mg/dl で増量を認めなかつた。

3) 妊娠母体 L.P. について

妊娠母体の L.P. の変化については大川、勝田⁴⁶⁾⁴⁷⁾ 高橋・矢野⁵¹⁾⁵²⁾ 等の報告があるが、各分剌の構成脂質との関係は検討されていない。Lipogrammm の変化を左右するのは母体では Cho. よりも Ph.L. である事を相関関係の検討から前述したが、妊娠後半期の β -L.P.F. の漸次増加は Ph.L. 及び T.Cho. の β -分剌中の増加、特に Ph.L. と密接な関係があるものの様である。又胎児の場合と同様ステロイドホルモンが相当関係するものと思われ、妊娠月数の進行と共に血中の Estrogen, Progesteron 何れも増加する事実が Lipogrammm に重要な影響を与えていると思われる。Szego, Roberts⁵⁶⁾ は蛋白結合 Estrogen は β -分剌にのみ存在するとしており、高橋・矢野⁵²⁾ は妊娠初期の Lipogrammm に於て β -L.P.F. の低下を認め、これが切迫流産例に殊に著明であつた事に注目し、Proge-

sterno, Estrogen の低下即ち β -L.P.F. の低下として説明している。しかし小林⁴⁸⁾、津野⁴⁹⁾ は遊離型 Estrogen は β -分剌のみならず α -分剌にも存在し、蛋白と軽く結合しているとし、機能性出血の際にはこれが増量すると述べ、大川・勝田⁴⁶⁾⁵⁰⁾ も機能性出血の際の α -L.P.F. 増加を報告した。妊娠時に増加する Estrogen は蛋白結合型のみではなく、遊離型も相当増加するのであるから、これが蛋白と軽く結合して α -L.P.F. として現れる事は充分考えられる事であり、高橋・矢野等の妊娠時ステロイドホルモンの増減を β -分剌の変化によつてのみ説明する説は一概に肯定出来ない。何れにせよ Estrogen 自体の血清脂質に対する作用とも考え合わせて妊娠母体 Lipogrammm に及ぼすホルモンの影響は重要であると思われる。

L.P. 構成要素たる Ph.L. 及び Cho. の妊娠時の増量は諸家の報告があるが、その原因については幾多の説があり、中枢性又はホルモン性の脂質代謝異常によるとする説が有力である。血清 Cho. の妊娠前半期減少、後半期増加を柳井⁴⁹⁾、大田⁵³⁾ が已に報告しているが、本実験でも同様の結果を認めた。総量の妊娠初期減少の原因は悪阻による Hypolipaeimie が関係していると思われ、分剌別に見ると β -分剌で減少するので、これが Lipogrammm に於ける β -L.P.F. 減少として現れるものと思われる。長橋⁵²⁾ は血清 Cho. の夏期減少、冬期増加を述べているが、本実験では前述の如く採血時期は各暦月にまたがつており、又個人差もあるので一応平均値と平均誤差を求めた。同一症例につき妊娠 7 ヶ月以後の消長を追求した 3 例は何れも 7 月から 10 月にかけてであり、比較的季節的影響の少い時期である。尚同一症例の経過についても平均例と略々同様の経過を認めた。

4. 未熟児 L.P. の変化について

未熟児では Lipogrammm に於て成熟児に比べ α -L.P.F. の減少、 β -L.P.F. の増加が有意差を以て認められたが、胎児に於ける L.P. の変化は β -分剌より α -分剌を主とする点から考えれば、この場合の変化も α -L.P.F. 減少が主体であると考えられ、L.P. 合成臓器たる肝臓の未文化による α -L.P. 減少とも考えられるが、Ph.L. 及び T.Cho. の α, β 分剌の百分率が成熟児と有意差を認めなかつた事を考えると、Lipogrammm の α -L.P.P. の減少、 β -L.P.F. の増加には何等かの他の因子が考えられる。Whitelaw⁵⁷⁾ は未熟児で一般に Cho. が少いの肝機能不全よりは、胎盤より Estrogen により左右されるとしている事実から考

えると、上記因子としてホルモンがここでも又重要な役割を演じていると思われる。尚未熟児の Ph.L. 及び Cho. の量的変化については宮川¹⁷⁾も成熟児より少ないとしており、本実験でも平均値が成熟児より減少していたが5%の危険率に於ても有意差を認めなかった。生後の変化では Lipogramm に於て未熟児は分娩直後に已に β -L.P.F. の比率が高く、 α -L.P.F. の比率が低いのであるが、成熟児に比し生後の β -L.P.F. の増加と α -L.P.F. の減少が著明でない為に生後6日目の比率は成熟児と殆んど同様である。此の相似は量的或は質的に一致しているとは思えない。即ち量的には新生児期には α -分画は変化せず、 β -分画のみ増加するのであるが、未熟児ではその増加傾向が少い為6日目の比率に於て成熟児と同様の Lipogramm を示したのではないかと想像される。

5) 妊娠中毒症の L.P. の変化について

妊娠中毒症の際に Cho. 及び Ph.L. 等の血清脂質の増加する事は前記諸家の報告の通りであるが、妊娠中毒症の際には Ph.L. 及び Cho. の供給源である肝の障害が起り、更に内分泌臓器の異常による脂質の中樞性支配機構の失調も証明されており、又脂血症と関係のある腎の障害も認められるので L.P. の異常が認められるのは当然想像される所であるが、本実験では妊娠中毒症の際の β -L.P.F. の増加が β -Cho. による事を認めた。これは正常妊娠では β -L.P.F. の増加が主として β -Ph.L. による事と比べて著明な変化である。この事から、Cho. を妊娠中毒症の因果関係に重要視している真柄の説や、動脈硬化症と Cho. との関係で重要なのは超遠心法による Sf_{10-30} の L.P. 中の Cho. であり、Cho. の 90% は無関係であるとしている Gofman¹⁵⁾ の説等とも考え合わせて、妊娠中毒症の際の血清脂質増加の内、最も重要な関係を有するのは β -Cho. であろうと想像される。

妊娠中毒症のある母体の胎児については、Eufinger¹¹⁾が正常 10 ヶ月児の T.Cho. 79 mg/dl に対し子癇母体よりの児は 149 mg/dl で著明に増加し、妊娠腎母体よりの児は 69 mg/dl で稍々減少を報告し、長橋⁴²⁾は子癇等の重症例を含んだ症例の児における著明な Cho. の増加を報告し、高田¹⁶⁾は T.Cho., E.Cho. 及び Ph.L. がそれぞれ増加するとしている。本実験例では比較的軽症の妊娠腎のみで子癇の如き重症例を含まないで、Cho. 量は長橋の論文中の中毒症児症例中割合に低い方の値に相当する例が多いが、 β -分画中の Cho. の比率の増加は特有な所見であり、母体血

中 Cho. が β -分画中に増加する事も密接な関係にあり、胎児血中 Cho. は中毒症では先ず β -分画中に増加すると考えられる。これは真柄の妊娠中毒症の原因に Cho. を重要視している説と関連するものと思われる。

第五章 結 論

胎児、新生児、妊娠母体の血清リポ蛋白を濾紙電気泳動を応用して分析し、以下の結果を得た。

1) 胎児では妊娠4ヵ月でリポ蛋白濾紙電気泳動像(以下 Lipogramm と略)は略々成人と等しい比率で β -リポ蛋白分画(以下 β -L.P.F. と略)が α -L.P.F. より多いが、妊娠月数の進むと共に α -L.P.F. の増加、 β -L.P.F. の減少を示し、妊娠7ヵ月では α -L.P.F. は β -L.P.F. を凌駕し、8,9ヵ月では多少動揺し、妊娠10ヵ月で再び α -L.P.F. は β -L.P.F. より大となる。量的にはリポ蛋白構成要素たる磷脂質、コレステロールは妊娠月数の進むと共に僅かに増加するが、分画別に見ると α -分画中の磷脂質、コレステロールの増加が著明である。しかし10ヵ月胎児でも総量は母体のそれに達しない。

2) 新生児では分娩直後の Lipogramm では α -L.P.F. が β -L.P.F. より大であるが、生後24時間以内に β -L.P.F. は α -L.P.F. より大となり、それ以後この関係は著明となり、生後の急激な磷脂質、コレステロールの量的増加も主に β -分画中に認められる。

3) 妊娠母体では正常婦人に比し、妊娠初期には Lipogramm で α -L.P.F. の増加、 β -L.P.F. の減少が見られ、量的には磷脂質、コレステロールの総量の減少が見られる。妊娠後半期には Lipogramm の α -L.P.F. の減少、 β -L.P.F. の増加が見られ、量的には磷脂質、コレステロールの総量が増加し、これは主に β -分画中に増加する。産褥期には減少する。正常妊娠母体では Lipogramm の分画比率を左右するのはコレステロールよりも磷脂質である。

4) 未熟児では成熟児に比べ Lipogramm の α -L.P.F. の減少、 β -L.P.F. の増加が認められた。

5) 妊娠中毒症母体では正常妊娠母体に比べ磷脂質、コレステロールの増量を認め、Lipogramm では β -L.P.F. の増加を認めたが、これは β -分画コレステロールの増加によるものであり、この事実は正常妊娠時の β -L.P.F. の増加が磷脂質に左右される事に比べ妊娠中毒症に特有の所見である。

6) 母体に妊娠腎のある胎児では Lipogramm で α -L.P.F. の減少、 β -L.P.F. の増加を認め、コレス

テロールの β -分割比率の増加が認められた。

本研究は厚生省医学研究費によるものであり、本論文の要旨は昭和31年、同34年日本医科大学医学会、昭和31年、同32年厚生省医学研究会、昭和32年日本産婦人科学会総会、昭和34年電気泳動学会総会、昭和34年日本産婦人科学会関東連合地方部会に発表した。

稿を終るに臨み御懇篤なる御指導と後校閲を賜った 思師大川公康助教授に深謝します。尚、研究の便宜を賜った国立沼津病院桜井芳香院長に深謝します。

文 献

- 1) Wieland u. Fischer: Naturwiss., **35**, 29(1948)
- 2) Durrum, E.L. et al: Science (Lancaster, Pa.), **116**, 428 (1952)
- 3) Swahn, B.: Scand. J. Clin. Labor. Invest., **4**, 98 (1952), **282**, 106 (1952)
- 4) Fasoli, A.: Boll. Soc. ital. Biol. sper., **28**, 603 (1952)
- 5) Nikkila, E.: Ann. med. exper. et biol. fenn., **30**, 331 (1952)
- 6) Wunderly, Ch. u. Petzold, F.: Naturwiss., **39**, 493 (1952)
- 7) Rosenberg, I.N.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., **80**, 751 (1952)
- 8) Swahn, B.: Scand. J. Clin. Labor. Invest., **5**, Supple. 9 (1953)
- 9) 津野正夫: 日婦会誌, **8**, 1437 (1956)
- 10) 小林 隆: 日婦会誌, **8**, 475 (1956)
- 11) Kunkel, H.G. u. Slater, R.J.: J. Clin. Invest., **31**, 677 (1952)
- 12) Schettler, G. et al: Klin. Wschr., **35**, 268 (1957)
- 13) Pezold, F.A.: Klin. Wschr., **35**, 475 (1957)
- 14) 松尾 裕・服部 信: 日新医学, **5**, 275 (1956)
- 15) Gofman, J.W. et al: Am. J. Med. **111**, 358 (1951)
- 16) Cohn, E.J. et al: Discussion Faraday Soc., **No.6**, Lipoprotein, 70 (1949)
- 17) Grassmann, W.: Naturwiss., **37**, 495 (1950)
- 18) Hirsch, A. u. Cattaneo, C.: Klin. Wschr., **34**, 581 (1956)
- 19) 小林茂三郎・森 彦彦: 産紙電気泳動法の実際, 123頁 129頁 (南江堂 1955)
- 20) Freisledrer, W. u. Kopetz, K.: Klin. Wschr., **34**, 1198, (1956)
- 21) 村上元孝: 臨床生理化学シンポジウム第1集, 47頁 (南江堂 1957)
- 22) Alpuhn, E.: Klin. Wschr., **33**, 884 (1955)
- 23) Voigt, K.D. u. Schrader, E.A.: Klin. Wschr., **33**, 465 (1955)
- 24) 村田豊一郎: 福岡医誌, **48**, 1564 (1957)
- 25) Klein, E. u. Franken, F.H.: Deut. Med. Wschr., **80**, 44 (1955)
- 26) 釜江正春: 日本小児科学会誌, **83**, 7 (1959)
- 27) Bans, H.W. et al: Klin. Wschr., **33**, 1028(1955)
- 28) Bloor: J. Biol. Chem., **52**, 191 (1922)
- 29) Schoenheimer u. Sperry: J. Biol. Chem., **106**, 745 (1934)
- 30) Saifer, A.: Am. J. Clin. Path., **21**, 24 (1951)
- 31) Keys, A.: J. Clin. Invest., **29**, 1347 (1950)
- 32) 中神義男: 日本生理学雑誌, **18**, 453 (1957)
- 33) 斎藤正行: 光電比色計による臨床化学検査, 187頁 (南78) Popjak, G.: Nature Lond., **180**, 841 (1947)
- 34) 吉川春寿: 臨床医化学Ⅱ, 69頁 (共同医書出版社1951)より引用
- 35) 斎藤正行: 日本医事新報, **116**, 1852 (1959)
- 36) Oncley, J.L. et al: A. Am. Chem. Soc., **72**, 458 (1950)
- 37) Fischer, F.W.: Klin. Wschr., **34**, 849 (1956)
- 38) Grassmann u. Hannig: Klin. Wschr., **32**, 838 (1954)
- 39) 渡部東馬: 日医大誌, **25**, 63 (1958)
- 40) Jencks, W.P. et al: J. Clin. Invest., **34**, 1437 (1955)
- 41) Sohar, E. et al: Proc. Soc. Exp. Biol. u. Med., **90**, 305 (1955)
- 42) Bans, H.W. et al: Klin. Wschr., **33**, 101 (1955)
- 43) Weicker, H. u. Gross, Ph.: Klin. Wschr. **32**, 509 (1954)
- 44) Bans, H.W. et al: Klin. Wschr. **34**, 39 (1956)
- 45) Kölw, E. a. Mahoux, J.: Ann. of Endocrin. **13**, 691 (1952)
- 46) Kroetz, Ch. u. Fischer, F.W.: Deut. Med. Wschr., **79**, 653 (1954)
- 47) Klein, E. u. Franken, F.H.: Deut. Med. Wschr., **80**, 1074 (1955)
- 48) 岡村俊一: 新潟医誌, **71**, 946 (1957)
- 49) 大川公康・勝田正泰: 日医大誌, **24**, 77 (1957)
- 50) 勝田正泰: 医療, **11**, 267 (増刊号) (1957)
- 51) 矢野 亨他: 医学と生物学, **43**, 128 (1957)
- 52) 高橋徳光他: 医学と生物学, **44**, 226 (1957)
- 53) Herrmann, E. u. Neumann, J.: Bio chem. Zschr., **43**, 47 (1912)
- 54) Herrmann, E. u. Neuman, J.: Wien. Klin. Wschr., **25**, 1557 (1912)
- 55) Liedemann, W.: Zschr. Geburtsh., **74**, 819 (1913)
- 56) Hellmuth, K.: Zbl. Gynäk., **49**, 1566 (1925)
- 57) Raab, W.: Arch. Gynäk., **153**, 571 (1933)
- 58) 望月寛一: 日婦会誌, **17**, 958 (1922)
- 59) 岡本吉美: 近畿婦人科学会誌, **18**, 670 (1935)
- 60) 勝矢信司・小笠原清: 近畿婦人科学会誌, **7**, 57(1924)
- 61) 由利理久: 京都府立医大誌, **2**, 103 (1928)
- 62) 長橋千代: 日婦会誌, **7**, 1445 (1955)
- 63) 高田喜彦: 日婦会誌, **9**, 1089 (1957)
- 64) 手島洋子: 日婦会誌, **7**, 7 (1955), **9**, 145 (1957)
- 65) 舟橋四郎: 日婦会誌, **5**, 275 (1953)
- 66) Hellmuth, K.: Arch. Gynäk., **127**, 293 (1925)
- 67) Effkemann, G.: Arch. Gynäk., **162**, 148 (1936)
- 68) Slemmons, J.M. a. Stander, H.J.: Bull. John. Hopk. Hosp. **34**, 7 (1927)
- 69) Kaufmann, C. a. Mühlback, O.: Zschr. exper. Med., **89**, 200 (1933)
- 70) Boyd: Am. J. Dis. Child., **52**, 1319 (1936)
- 71) Eufinger, H. u. Ostermann, W.: Arch. Gynäk., **139**, 154 (1930)
- 72) Halbrecht: Am. J. Dis. Child. **79**, 988 (1950)
- 73) 手嶋力男: 日本小児科学会誌, **61**, 891 (1957)
- 74) 中村太郎: 産婦の進歩, **9**, 324 (1957)
- 75) 滝口義祐: 北海道産婦会誌, **5**, 103 (1954)
- 76) 高田喜彦: 日産婦誌, **9**, 1607 (1957)
- 77) Goldwater, W.H. et al: J. Biol. Chem., **169**, 723

- 山堂 1954)
(1947)
- 79) Popjak u. Beeckmans : Biochem. J., **46**, 99 (1950)
80) Nielson : Am. J. Physiol., **135**, 670 (1941)
81) Popjak, G. : J. Physiol., **105**, 236 (1946)
82) 奥田宜弘 : 日婦会誌, **11**, 899 (1959)
83) Eufinger, H. : Arch. Gynäk., **133**, 475 (1928)
84) 加藤智正 : 日医大誌, **22**, 339 (1955)
85) Siegert, F. : Zbl. Gynäk., 1630 (1930)
86) Wenner, R. : Zbl. Gynäk., 268 (1941)
87) 宮川 統 : 産婦の世界, **8**, 145 (1956)
88) 宮川糧平 : 日婦会誌, **8**, 713 (1956)
- 89) Entenman, C. et al : J. Biol. Chem., **134**, 495 (1940)
90) 田淵 昭他 : 産婦の実際, **7**, 425 (1958)
91) Rafstedt, S. u. Swahn, B. : Actapaediatr. (Stockh.), **43**, (1954)
92) Mühlböck : XXIV Tag. d. deut. Ges3ll. f. Gyn. Berlin (1935)
93) 小島幸司 : 日本小児科学会誌, **83**, 104 (1959)
94) 柳井勝人 : 大阪医会誌, **28**, 2869 (1929)
95) 太田作次郎 : 日婦会誌, **23**, 710, 813 (1928)
96) Spergo, Robert : Endocrinol, **39**, 183 (1946)
97) Whitelaw : J. Clin. Invest., **27**, 260 (1948)
-