

妊娠時葉酸類代謝の臨床研究

Clinical Studies on Folic Acid Metabolism during Pregnancy

京都市立医科大学産科婦人科学教室 (主任 沢崎千秋教授)

大 江 一 郎 Ichiro Ōe

第 1 章 緒論及び文献概要

“ビタミン”とは、嘗ては“Vitamine”(1911年 Funk, 強力なアミンの意)の謂であつたが、この概念は、1920年、Drummond によつて訂正され、栄養を支配する一連の微量活性物質を総称して、“Vitamin”(eを除く)と呼称することに統一された。この事は、当時すでに、ビタミンの有する生物学的特異性の一端を予言していたものというべく、爾後 30 余年を経た今日、一部には、ビタミンの体内合成も認められ、その重要性は、一段と認識されて来た。更に輓近、酵素及びホルモン学研究の進展と相俟ち、それら三者の作用本態の一層の類似性が認められ、従来 3 つに分けられていたこれら物質が、「単に研究面での見方の違いに基いたものであり、やがては帰納的に同一視されるべきである」との考えが、擡頭し、すでに三者を含んだ微量活性物質という見地から、代謝面における新たな意義と、その機序が、解明されつゝあることは、注目し得る。

さて、妊娠時に於いては、旺盛なる胎児の發育に関連し、母児間双方に、特異的な蛋白代謝の亢進がみられるが、それは決して単なる静的亢進ではなく、異化面の亢進を伴つた同化面の動的平衡に基くものであり、その過程には、烈しい代謝の動きが内在していることが看取される¹⁾。而してかかる生体内の変動に対し、ホルモン、酵素及びビタミンが、主要役割を演じているであろうことは、ホルモンが、「代謝の方向に影響を与えるもの」であり、ビタミンは、「代謝そのものに関与している酵素の作用基乃至その担体となる」という事から考へて明らかである。従つて酵素を介して、ホルモンと密接関係にあるビタミンが、亦、妊娠時に於いても、重要役割を演じているであろう事は、充分推察される所である。妊娠時には、従来各種ビタミン低下症乃至欠乏症が、屢々みられており、この事は、妊娠時にビタミン需要量の増加を来している一証拠とも考えられて居り、欠乏の結果は、胎児側にも種々な影響を与えることが、立証されている。ビタミンの多くを体外よりの供給にまたねばならぬ現状にあつては、この点は特に留意するべきであり、前述の代謝面での重要性とを併せ考へる時、妊娠時におけるビタミンの意義は、一層強調されるべきである。

う。自然界に於いて、鳥卵や、植物種子等に多量のビタミンが含有されている事実は、よくこの間の事情を啓示しているものというべく、自然の妙味といえよう。

その名称を“Folium”(緑葉の意)に因んで、与えられた“葉酸”は²⁾、栄養上不可欠の B 群ビタミン中の抗貧血性因子として知られている。即ち Wills³⁾ が、印度ボンベイの妊婦に発来した悪性貧血に Marmite (一種の肝臓エキス)の臨床効果を認めて以来、名称と、有効成分とをめぐり、幾多の検討、並びに追求がなされて来た。即ち Day 等のいうビタミン M (猿)⁴⁾、Stokes の Factor U (=ワトリ)⁵⁾、Hogan のビタミン BC (=ワトリ)⁶⁾、Snell の Norite eluate Factor (Lact, Casei)⁷⁾、Mitchell の Folic acid (緑葉ホーン草)¹⁾、更には Stockstad の Lact, Cesei Factor⁸⁾、Keresztesy の St. lactis R Factor⁹⁾、Binkley の V. Bc-Conjugate¹⁰⁾ 等多くの名称を以つて呼ばれて来たが、1946年、Angier¹¹⁾ が、始めて葉酸の人工合成に成功するに及んでその本態が明らかにされた。即ち、化学的には“Pteroyl glutamic acid”(以下 PGA)であることがわかり、従来の有効因子は、PGA 乃至、それ等の配合簇(結合型 Conjugates)、又はそれ等を含めたもので、特に 7 分子の PGA をもつた“Pteroyl-hepta-glutamic acid”として、存在していることが知られ、現在では、葉酸の命名当時の定義の範囲を超え、一連の物質を総称して行われている。自然界には、一部遊離型(即ち PGA)、多くは、結合型の 2 態を以つて広く存在し¹²⁾、動物組織中では、肝臓¹³⁾ ¹⁴⁾ に最も多く含有され、組織中に存する Conjugase の作用を受けて、微生物に活性な遊離型となつて、代謝に関与していると考えられている。これらとは別に、Saubert¹⁵⁾、Bond¹⁶⁾ 等は、悪性貧血に有効な肝臓エキス中より、乳酸菌の一種である *Leuconostoc citrovorum* 8081 の發育因子を見出し、これを *Citrovorum Factor* (以下 CF) と名付け、これが、Brockman¹⁷⁾、Shive¹⁸⁾ 等により、葉酸から合成されることがわかつた。その後、葉酸と CF は、生物学的に種々密接関係にあることがわかり、葉酸が、当時発見された強力な抗葉酸剤であるアミノプロテリン¹⁹⁾の毒性を阻止出来なかつたのに、“CF”が、

毒性を克服し得ることが明らかにされ^{20)~23)}、又、Nichol²⁴⁾ が、*in vitro* の実験で、肝 Slice を用い、葉酸から CF が転化形成されることを発表し、又投与された葉酸によつて、臓器中の CF が増加する等も判明し^{25) 26)}、それ等の事実から葉酸は、体内で代謝活性型の CF に転換され作用するであろうから、CF の生物学的前駆物質 biological Precursor と見做されるに至つた。

体内に於ける転化過程の様式については、多数の説があるが^{27)~30)}、遊離型の PGA となつてから、CF に転化されるらしいという以外は、未だ明らかではない。CF の分布状態は略々葉酸と同様で、遊離型、結合型の 2 型をなし、肝を中心に体内各組織に分布している^{31) 32) 33)}。

代謝面よりみたる葉酸の作用は、非常に広汎に及ぶが、要約されたその基本的反応機序としては、B₁₂ と密接に関係し、所謂“one carbone intermediate”の生成と転移で、活性葉酸が主となるといわれている³⁴⁾。即ち反応系中の葉酸は、補酵素として uracil より、Thymine を経て、B₁₂ と異つた段階において核酸代謝と密接に関係し^{35)~38)}、葉酸、グリシンからのセリンの合成に関与し³⁹⁾、葉酸欠乏動物では、放射性葉酸からのセリンの合成が認められている⁴⁰⁾。又 Homocystin よりする Methionine の形成⁴¹⁾ や、Tyrosin 代謝⁴²⁾、Histidin 代謝にも影響し⁴³⁾、Choline の形成⁴⁴⁾ にも与かつている。又肝機能の補強作用もあることが明らかにされている。

人の葉酸類代謝についての研究は、始め主として血液疾患、肝臓疾患並びに壊血病の一部について行われた。このことは葉酸研究の端緒が、肝臓と血液との各疾患に関連していた事を考えれば、むしろ当然の事である。即ち Bethell 等⁴⁵⁾ は、悪性貧血患者では、葉酸の結合型を投与した場合、体内での利用障害が認められるとして居り、その他 Welch^{46) 47)}、Spray⁴⁸⁾、Girdwood^{49)~51)}、Swendseid⁵²⁾、Nieweg⁵³⁾ や、日本では井上^{54) 55)}、和田氏^{56) 57)} 等の研究がある。抗葉酸剤投与実験については、Schoenbach²²⁾ 等の研究があり、井上氏^{54) 55)} 等も、アミノプテリンを直接人体に投与し、各種の葉酸欠乏実験を行つている。産婦人科領域に於いては、More⁵⁸⁾、Spies⁵⁹⁾、Ungley⁶⁰⁾ 等が、妊娠性貧血について、FA の効果を指摘し、Nieweg⁵³⁾ は、悪性貧血妊婦に、葉酸の排泄量低下を認め、又無月経に対する治験例も報告されている⁶¹⁾。妊娠と関連した代謝については、悪性貧血を除いて、殆んど知られて居らず、わずかあるものでも、すべて動物実験に終始している。即ち Kehl⁶²⁾ 等は、妊娠及び授乳期には葉酸の需要量が増す事を指摘したが、一般には、母獣を欠乏食乃至抗葉酸剤投与という手段によつて、もたらされた葉酸欠乏状態が胎仔側

に及ぼす種々な影響について発表されているのみである^{61)~65)}。只 Thiersch⁶⁶⁾ は強力な葉酸剤であるアミノプテリンを、人工妊娠中絶の目的で、適応症のある患者に直接投与し、一応の成功を収めたといひ、その際胎児には、高度の葉酸欠乏に由来したと思われる骨髄系、副腎及び腸管の壊死等を認め、一部胎児には奇型が発生し、これに対し母体側には、一過性のヘモグロビン減少を示したのみであるといひ、更にこの結果より、排卵期、又は予定月経遅延をみた第 1 日目か、又は、子宮壁への妊卵着床期に、アミノプテリン投与により、葉酸欠乏症に母体を陥らせれば、避妊の目的を達し得るであろうと述べている。

以上が葉酸類代謝に関する文献の概要で、妊娠時代謝に関しては、殆んど発表がない。茲に於いて、葉酸類の機能を重視し、妊娠時の代謝様式を知る目的で、正常非妊婦と対照し、主として血中葉酸類について、一部にはその尿中排泄量を検討し、更に関係ビタミンの影響について観察したので、以下報告する。猶、葉酸類とは、葉酸（以下 FA）と CF とを総称したのである。

第 2 章 実験方法並びに実験材料

第 1 節 実験方法

葉酸類の定量法には、種々あるが、微生物学的方法を用いた。FA の測定には、合成 PGA (Lederle) を、CF の測定には、合成 Leucovorin (Lederle) をそれぞれ標準試薬とし、*St. faecalis R* と *Leuconostoc citrovorum* 8081 をそれぞれ検定菌として使用し、規定の定量用培地中における 72 時間培養後の検定菌による生成酸量を目標とする“Acidometry”を採用した。定量法並びに検体の処理に関する詳細は、別報に準じた⁶⁷⁾。

第 2 節 実験材料

材料は、すべて入院、外来患者より採取し、魔法壺（ドライアイス）にいれ出来るだけ分解を防いだ。尿は、pH 補整後トリオール添加し氷室に保存した。

第 3 章 血中 FA, CF 値について

第 1 節 緒言

血液中の FA, CF については、報告が少く且定量法の確立前のものが多く、FA 値として求められた中には、CF 値に基因する測定値が入っている事を予め考慮に入れねばならない。FA+CF の総和を、Nieweg 等⁵³⁾ は、8.05mγ/ml (2.9mγ/ml~2.41mγ/ml)、Schweiggert⁶⁸⁾ は 36~41γ/dl とし、Pfander⁶⁹⁾ は羊血について、6.0mγ/ml という。新分別定量を行つた平出⁷⁰⁾ は、FA 8.6±1.6mγ/ml、CF 2.5±0.7mγ/ml であるといふ。何れも全血についてである。しかし正常婦人についての報告はない。

第2節 健康非妊時における血中 FA, CF について

早朝空腹時採血による健康非妊婦10例の結果は、第1表の如くである。即ち、FA $8.2 \pm 0.5 \text{m}\gamma/\text{ml}$, CF $2.3 \pm 0.3 \text{m}\gamma/\text{ml}$ で前記の成績と略々一致する。

第3節 正常妊娠時における血中 FA, CF 値について

妊娠時期を、妊娠早期(Ⅱ~Ⅳ月), 中期(Ⅴ~Ⅶ月), 晩期(Ⅷ~Ⅹ月)に3区分して観察した。結果は、第2表に示す如く、それぞれ早期 FA $7.8 \pm 0.7 \text{m}\gamma/\text{ml}$, CF

$2.0 \pm 0.5 \text{m}\gamma/\text{ml}$, 中期 FA $6.7 \pm 0.8 \text{m}\gamma/\text{ml}$, CF $1.5 \pm 0.3 \text{m}\gamma/\text{ml}$, 晩期 FA $6.5 \pm 1.0 \text{m}\gamma/\text{ml}$, CF $1.3 \pm 0.3 \text{m}\gamma/\text{ml}$ であり、妊娠時には、一般に FA, CF 共減少傾向を示し、中期以後は、その減少は、有意である。

第4節 妊娠中毒症時における血中 FA, CF について

中毒症状を呈した10例につき観察した。結果は、第3表に示す如く、FA $3.9 \pm 0.5 \text{m}\gamma/\text{ml}$, CF $0.7 \pm 0.3 \text{m}\gamma/\text{ml}$ で、非妊時に比し著減していた。

第1表 健康非妊時の血中 FA, CF

	健康非妊	
	FA ($\text{m}\gamma/\text{ml}$)	CF ($\text{m}\gamma/\text{ml}$)
1	8.5	2.4
2	9.0	2.6
3	8.0	2.2
4	7.9	2.0
5	8.8	2.7
6	7.3	2.1
7	7.0	1.9
8	9.2	2.5
9	8.2	2.6
10	8.0	2.4
平均	8.2 ± 0.5	2.3 ± 0.3

第2表 妊娠各期における血中 FA, CF

	妊娠早期		妊娠中期		妊娠晩期	
	FA ($\text{m}\gamma/\text{ml}$)	CF ($\text{m}\gamma/\text{ml}$)	FA ($\text{m}\gamma/\text{ml}$)	CF ($\text{m}\gamma/\text{ml}$)	FA ($\text{m}\gamma/\text{ml}$)	CF ($\text{m}\gamma/\text{ml}$)
1	7.9	1.8	7.0	1.6	1.6	1.3
2	8.3	2.2	7.3	1.6	1.6	1.5
3	8.2	2.2	6.5	1.5	1.5	1.3
4	6.9	1.8	6.8	1.4	1.4	1.4
5	3.5	2.3	6.5	1.3	1.3	1.3
6	7.0	1.7				
7	8.0	2.4				
平均	7.8 ± 0.7	2.0 ± 0.5	6.7 ± 0.5	6.7 ± 0.8	1.5 ± 0.3	1.3 ± 0.3

第3表 妊娠中毒症時の血中 FA, CF

	妊娠中毒症	
	FA ($\text{m}\gamma/\text{ml}$)	CF ($\text{m}\gamma/\text{ml}$)
1	4.2	0.9
2	3.5	0.6
3	3.7	0.6
4	3.9	0.8
5	4.4	1.0
6	3.6	0.7
7	4.3	0.8
8	4.1	0.9
9	3.8	0.6
10	4.0	0.9
平均	3.9 ± 0.5	0.7 ± 0.3

第5節 考按と小括

健康非妊時、正常妊娠時及び中毒症時について、それぞれの血中 FA, CF 値をしらべたが、妊娠時では、血中 FA, CF 共に、一般に減少する傾向を示して居り、特に妊娠中期以後では、その減少が有意なることを認め得た。しかしながら、以上の結果より、直ちに、妊娠時においては、葉酸類の欠乏状態にあるとは、即断出来ない。何故なれば、これ等の事実は、一応母体内における胎児、胎盤をも含めての葉酸類の需要量増加に対しての、妊娠時の特異的反應機序とも考えられ、或は、その需要量増加に対し、外からの摂取量の比較的不足の為に、おきた外因性の低下状態であるかも知れない。それ等についての詳しい考察は、最後の総括に譲る。本章では触れない。

第4章 葉酸 (PGA) 負荷による血中 FA, CF の変動とその意義について

第1節 緒言

第1章に緒論した如く、生体内に入った FA は、遊離型 PGA となり、次いで生物学的活性な CF になるこ

とが明らかにされているが、このことは葉酸類の代謝機能を窺う大きな手段となり得るものである。本章においては、かゝる見地から、前章で得られた測定値を、一層分析的に考察する意味で、PGA の単独負荷を行い、PGA 負荷後の血中 FA, CF 値の時間的推移による変動を追求し、代謝障碍の存在の有無を判定せんとした。FA の負荷は、合成 PGA 15mg (300 γ /kg) を皮下注射し観察した。

第2節 健康非妊時血中 FA, CF の変動について

負荷後、30, 60, 120 及び 180 分に、血中 FA, CF 濃度の推移をしらべ、負荷前の値と比較した。その結果を第4表に示す。先づ血中 FA の推移では、30分でピークを示し、負荷前の略々3.7倍となり、以後漸減し、2乃至3時間で、負荷前値に復した。その時の FA は $23.0 \pm 4.0 \text{m}\gamma/\text{ml}$ を示した。一方 CF の推移も、一応30分で最高値を示し平均 $3.7 \pm 0.4 \text{m}\gamma/\text{ml}$ であり、以後は、略々 FA と同様に漸減している。

第3節 妊娠時血中 FA, CF の変動について

妊娠晩期5例の結果は、第5表に示す如くである。30分値の最高は、平均 $12.3 \text{m}\gamma/\text{ml}$ であり、又 CF 推移状

第 4 表 健康非妊時における血中 FA, CF (負荷時)

	負 荷 前		30 (分)		60 (分)		120 (分)		180 (分)	
	FA (mγ/ml)	CF (mγ/ml)	FA (mγ/ml)	CF (mγ/ml)	FA (mγ/ml)	CF (mγ/ml)	FA (mγ/ml)	CF (mγ/ml)	FA (mγ/ml)	CF (mγ/ml)
1	8.5	2.4	21.2	3.6	17.1	3.2	11.2	2.7	8.4	2.5
2	9.0	2.6	25.2	4.0	19.1	3.5	12.0	2.8	9.3	2.6
3	7.9	2.0	19.0	3.1	13.2	2.9	8.0	2.2	7.5	2.1
4	8.8	2.7	26.0	3.8	16.5	3.1	10.1	2.9	9.0	2.6
5	8.0	2.7	24.0	3.9	18.0	3.3	11.5	3.0	8.1	2.7
平 均	8.4	2.5	23.0	3.7	16.8	3.2	9.9	2.5	8.4	2.5
FA 上昇率 (100%)			(274%)		(190%)		(112%)		(100%)	
CF 増加率				(48%)		(28%)				

第 5 表 正常妊娠時における血中 FA, CF (負荷時)

	負 荷 前		30 分後		60 分後		120 分後		180 分後	
	FA (mγ/ml)	CF (mγ/ml)	FA (mγ/ml)	CF (mγ/ml)	FA (mγ/ml)	CF (mγ/ml)	FA (mγ/ml)	CF (mγ/ml)	FA (mγ/ml)	CF (mγ/ml)
1	6.2	1.5	12.5	1.8	8.7	1.7	7.0	1.5	6.3	1.5
2	6.4	1.6	11.8	2.2	8.4	2.1	7.1	1.6	6.1	1.4
3	6.8	1.2	13.6	2.0	8.8	1.9	7.2	1.5	6.9	1.3
4	7.0	1.7	13.0	2.5	8.8	2.2	7.9	2.1	7.1	1.8
5	6.3	1.5	12.7	1.8	7.5	1.7	6.9	1.6	6.5	1.5
平 均	6.5	1.5	12.3	2.0	8.4	1.9	7.6	1.6	6.5	1.5
FA 上昇率 (100%)			(190%)		(130%)		(117%)		(100%)	
CF 増加率				(33%)		(26%)				

況も 30 分最高となるが、此の上昇は、やゝ軽度で、平均 2mγ/ml である。以後の推移は、漸減し、3 時間で旧調に復している。

第 4 節 妊娠中毒症時血中 FA, CF の変動について

FA 値は、30 分平均 25.2mγ/ml で最高、60 分値でも約 21.5mγ/ml で減少度がゆるやかである。一方 CF の上昇は殆んど認められなかつた。

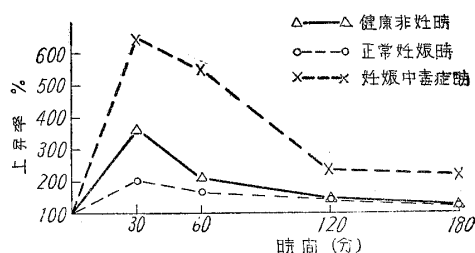
第 5 節 FA 上昇率並びに CF 増加率について

以上の実験結果では、健康非妊、正常妊娠、並びに妊娠中毒症の各群について、FA の推移と、CF の推移とに異つた傾向が認められた。即ち FA の上昇は、中毒症時に著明のようであり、正常妊娠時には少い様である。又それにも拘わらず、中毒症の CF 上昇は、殆んど僅かしか認められなかつた。今此の関係を FA と CF とに分けて観察すると、

FA については、負荷前値を、それぞれ 100% とし、負荷後における各推移時間の上昇率を图示すると、第 1 図の如くなり、妊娠中毒症においては、FA の著上昇

(約 630%) がみられ、血中濃度は高くなる。一方正常妊娠においては、その上昇率は、むしろ非妊時よりも低い。即ち上昇率は、中毒症 > 非妊 > 正常妊娠となる。

第 1 図 PGA (300γ/kg) 負荷後血中 FA 上昇率



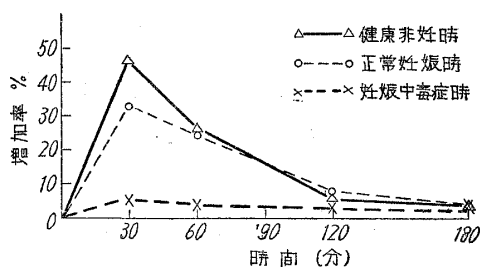
CF の上昇は、FA によつてもたらされたと解される。即ち前述した如く、FA より CF への転化がおき、その為の増加とみるべきであるから、CF 増加率としてみるのが合理的であろう。即ち

$$\frac{\text{負荷後血中 CF m}\gamma/\text{ml} - \text{負荷前血中 CF m}\gamma/\text{ml}}{\text{負荷前血中 CF m}\gamma/\text{ml}} \times 100 = \text{増加率}$$

の計算式によつた。

この関係を第 2 図に示した。即ち CF の増加率は、非妊時の 30 分値が最高で、48% を示し、つゞいて妊娠時の 33% である。妊娠中毒症では、その影響が殆んどみられない。

第 2 図 PGA (300 γ /kg) 負荷後の血中 CF 増加率



第 6 節 考按と小括

本章においては、PGA 負荷を行い、FA→CF への転換状況を、血中濃度の推移によつて観察した。その結果最も著明なことは、妊娠中毒症時では、正常妊娠に比し、FA 値の著明なる上昇を認め、一方 CF 値は、反対に殆んどその増加をみないことである。この事は、妊娠中毒症時では、FA→CF への活性型への転換が、障

碍されているであろう事を多く推定せしめるものであり、一方妊娠時に於いては、むしろ CF の需要量の増大を想像させるが、此の点については、後述の尿中排泄状況とも併せ考え、総括にて比較検討をする。

第 5 章 尿中 FA, CF について

第 1 節 緒 言

人尿中に、葉酸類が排泄されている事は、既に Denko^{71) 72)}, Steinkampf^{45) 48)} 以来⁷³⁾⁻⁸⁰⁾ 明らかであり、それは、食餌中の FA, CF に由来するものと考えられていた。しかし CF についての研究が進み、CF が酸性媒体 (pH 2.0) 中に於いては、その活性を著しく失うという事実が明らかとなつたので^{19), 82)-84)}, 食餌中の CF は、胃液中で大部分 CF としての活性を失うことが考えられ、実際に Girdwood⁸⁰⁾ は、正常の胃液酸度を示した悪性貧血患者に、CF を経口投与したが、血中及び尿中 CF は、増加しなかつたといつている。従つて尿中 CF は、体内に於ける FA 乃至 CF 不活性物に由来するものと考えられるから、本章の実験目的も、かかる観点に立っている。

第 2 節 尿中 FA, CF の形態に関する吟味

葉酸類は、尿中へ恐らく遊離型として排泄されている

第 6 表 妊娠中毒症時における血中 FA, CF (負荷時)

	負 荷 前		30 分後		60 分後		120 分後		180 分後	
	FA (m γ /ml)	CF (m γ /ml)	FA (m γ /ml)	CF (m γ /ml)	FA (m γ /ml)	CF (m γ /ml)	FA (m γ /ml)	CF (m γ /ml)	FA (m γ /ml)	CF (m γ /ml)
1	4.2	1.0	27.0	1.2	21.8	1.0	10.8	0.9	9.6	0.9
2	3.7	0.6	22.0	0.8	20.9	0.7	9.3	0.8	8.7	0.6
3	3.9	0.9	25.3	1.0	19.6	1.0	9.5	1.0	8.8	1.0
4	4.0	0.9	26.1	0.9	23.8	0.9	10.3	0.9	9.3	0.9
5	4.1	1.0	25.8	1.4	21.3	1.0	11.0	1.1	9.5	1.0
平 均	3.9	0.9	25.2	1.1	21.5	0.92	10.4	0.94	9.1	0.88
FA 上昇率 (100%)			(630%)		(55%)		(260%)		(230%)	
CF 増加率				(12%)		(4%)				

のであろうが、最近迄多数の、尿中測定結果が発表されているが、その存在に関しては、考慮が払われていなかった。最近これに関する検討がなされ⁸¹⁾。尿中の FA, CF は、すべて遊離型として存し、結合型の存在しないことが明らかにされた。しかし余の実験に於いては、中毒症時の尿をも、対象としているから、一応は尿蛋白の存在による測定値への影響並びに、結合型の排泄をも考慮して予備実験を行い、その結果第 7 表に示す如く、酵素処理で FA 値が、稍々増加傾向を示すことが判つた。この事実は尿中結合型の存在することによると思われる

ので、正常時には排泄をみないとされている結合型が、腎機能障害時には恐らく、血清蛋白に由来して尿中であらわれてくると考えられるが、即断は出来ない。このような事実を認めたので何れにしても実験に際しては、一応かかる尿を酵素処理して測定値をとつた。

第 3 節 非妊、正常妊娠、並びに中毒症時の尿中 FA, CF について

前章と同一対象につき、PGA 負荷前の 3 時間尿を測定した。Broquist は、普通食の場合尿中葉酸類には、著差をみないといつている。本実験も後述の PGA 負荷

第7表 尿中蛋白濃度と FA 結合型(?)の存在

FA (mg/ml)	ズルフォ(+)尿の場合			ズルフォ(卅) 尿の場合	
	<Hogkidney Chickpancreas> 酵素 有無			酵素の有無	
	添加せず (対照)		添加す	添加せず (対照)	添加す
1	2.3	2.6	1.6	1.7	
2	2.4	2.6	1.5	1.8	
3	2.4	2.5	1.5	1.8	
平均	2.36	2.56	1.53	1.77	

時間対照として行った。採尿条件は一定とし、食事は摂らせなかつた。その結果は、第8表の如く、FA は健康非妊時 $0.53r \pm 0.02r$ 、妊娠時 $0.42 \pm 0.2r$ 、中毒症時 $0.11 \pm 0.01r$ 、CF は、それぞれ $0.13r$ 、 $0.098r$ 、 $0.025r$ であり、何れも中毒症時の有意の減少が認められた。

第8表 尿中 FA, CF 排泄量 (3時間尿)

	FA (r)			CF (r)		
	非妊	正常妊娠	中毒症	非妊	正常妊娠	中毒症
1	0.63	0.46	0.09	0.11	0.090	0.027
2	0.51	0.44	0.10	0.12	0.110	0.031
3	0.49	0.44	0.11	0.13	0.096	0.022
4	0.56	0.39	0.12	0.15	0.081	0.019
5	0.59	0.38	0.14	0.12	0.098	0.025
平均	0.55 ± 0.05	0.42 ± 0.02	0.11 ± 0.01	0.13 ± 0.02	0.095 ± 0.003	0.025 ± 0.002

第9表 葉酸 (PGA) 300r/kg 負荷後の尿中 FA, CF 量 (3時間尿)

	FA (r)			CF (r)		
	非妊	正常妊娠	中毒症	非妊	正常妊娠	中毒症
1	4,600	3,300	3,600	4.3	2.0	0.35
2	6,000	2,900	2,500	5.6	1.8	0.21
3	5,700	3,500	1,600	5.8	2.4	0.28
4	6,800	2,800	1,500	6.0	2.2	0.40
5	4,900	3,500	1,600	4.3	2.6	0.36
平均	5,600	3,200	2,100	5.2	2.2	0.32
投与量比	39.1%	21.3%	14.0%	0.35%	0.14%	0.028%

第4節 尿中 FA, CF 排泄量に及ぼす PGA 負荷の影響

PGA 15mg (300r/kg) 負荷を同一対象につき行い尿中 FA, CF 量を観察した。本節の目的は、血中の変動状況を更に尿中排泄状況によって確認せんが為である。その結果は第9表に示した。即ち FA は、非妊時、正常妊娠時、妊娠中毒症時それぞれ 5.6mg, 3.2mg, 6mg で投与量よりみると、約 36.1%, 21.3%, 14.0% を示し

た。又 CF についてはそれぞれ 5.2r, 2.2r, 0.32r であり、投与量に対する増加率は 0.35%, 0.14%, 0.023% となつている。

第5節 考按と小括

尿中に結合型はないとされていたが、予備実験の結果、結合型の尿中存在を証明することが出来た。此のことは、未だ報告がなく、出現機序は不明であるが、恐らく血清蛋白に由来を求むべきものであろう。

人尿中排泄量は、FA+CF の総括として略々 2~5r/day とされている。これを分けると FA 3.7r, CF 0.8r/day といわれている。本実験は、血中濃度の上昇傾向を考慮を入れて一応3時間尿について行つたが、健康非妊婦では、FA 0.56r, CF 0.13r であつた。PGA 負荷後の尿中 CF 排泄量は、Sauberlich⁷⁹⁾によると FA 30mg 内服で、64r となし、Spray⁴⁸⁾等は、5mg内服で、その増加は、平均 6.9r といふ、又 Broquist⁸⁵⁾ は、6例に 50mg FA を用服せしめ、平均 48r の CF 増加を認めている。更に Bleiler⁸⁶⁾ 等は、1mg, 5mg 内服で、それぞれ 1.5r, 5.0r の CF 排泄量をみたという。余の場合、PGA 15mg 皮下注射、3時間尿で CF 平均 5.2r の増加をみ、投与量に対する排泄増加率は 0.35% である。負荷時の尿 FA, CF の検討は、第6章総括で行う。

第5節 尿中 CF 排泄量に及ぼす V.C 及び V.B₁₂ の影響とその意義

第1項 緒言

CF 類が、ビタミン C (以下 V.C と略) と密接関係にあることは、すでに Johnson⁸⁷⁾, Sealock⁸⁸⁾ 他多くの人²⁶⁾⁸⁹⁾⁹⁰⁾ により認められて居り、Nichol²⁴⁾ は、in vitro で、FA→CF の形成が V.C 添加によつて著増することを明らかにしている。又、Welch⁹¹⁾²⁶⁾⁹²⁾ その他は、PGA に V.C を添加した時、尿中 CF 排泄量の著増をみ、V.C 単独の場合では、その作用がみられないという。V.C 欠乏時には、FA→CF の転換が、全くみられない事も明らかにされ、Tyrosin 代謝に、FA が有効であるといわれている⁹³⁾⁹⁴⁾。以上は、FA と V.C とが、互いに密接関係を有する事を推定させるに充分であり、CF 代謝と関連して興味深い。又 B₁₂ と CF との基本的関連機序については、すでに第1章に緒論した如く、襲作点の異つた段階において、核酸代謝に関与しているといえる。即ち尿中 CF 排泄量に対し、B₁₂ は、促進的に作用するといひ、又 Dietrich 等⁹⁷⁾ は、V.C と B₁₂ とを併用すれば、それぞれ単独使用時よりも、肝内 FA, CF 含有量を増加させるとして、その共同効果のある点を指摘し、更に又 FA は、肝内 B₁₂ 量を増加するという。

本実験に於いては、以上の諸事実を基とし、密接関係のある V.C と B₁₂ とを撰び、前記 PGA 単独負荷に

更に影響するこれらの併用効果の実験を試みその結果を比較検討した。

第 2 項 実験結果

負荷 V.C は 100mg, B₁₂ は 50 γ で、同時皮下投与を行った。(1) PGA 単独投与時(前述)、(2) PGA + V.C 併用時、(3) PGA + V.C + B₁₂ 三者併用時について、尿中排泄 CF を測定した(3 時間尿)。即ち第 10 表に示す如く、三者併用時が、何れも最高の排泄量を示し、促進効果を認め得た。しかし、その排泄増加率は、正常妊娠、妊娠中毒症、非妊時の順である。即ち妊娠群の方に排泄率の増加傾向を認めたが、この点については、次章にて言及する。

第 10 表 葉酸負荷後の CF 排泄量に及ぼす V.C 及び B₁₂ の影響

	例数	PGA 単 独	PGA V.C	PGA V.C V.B ₁₂
健康非妊	5	5.2	9.0 (1.7)	9.6 (1.8)
正常妊娠	5	2.2	6.0 (2.7)	9.8 (4.4)
中 毒 症	5	0.32	0.62(1.9)	0.86(2.5)

() は増加率を示す

第 6 章 総括並びに考按

健康非妊婦、正常妊娠及び中毒症妊婦について、血中及び尿中 FA, CF 量を目標として、葉酸(PGA) 負荷前後における変動状況を種々観察して来たが、一般に妊娠という特異的な生理現象を、非妊と対照する場合には、妊娠時の特異性を充分考慮に入れた上でないと、たとえ実験方法が完全であつても、最後の判断結果を誤らせる事になる。本章に於いては、それらの点を考慮に入れて、前章迄の諸実験成績について以下検討を試みよう。

妊娠時に果して、葉酸欠乏状態にありと断定出来るか？、健康非妊時、正常妊娠時及び妊娠中毒症時について、それぞれの FA, CF 量を測定したが、その結果は、第 3 章に述べた如く、妊娠時では、一般に FA, CF ともに減少傾向を示し、中期以後では、その差が有意であつた。しかしながら、その結果をもつて直ちに妊娠時には、葉酸類の絶対的欠乏状態にあると断定する事は、あまりにも飛躍しすぎた考え方といわねばならない。何故なれば、それは、妊娠時の特異的現象を考慮に入れていないからである。即ち妊娠時には、体内水分量の増加を来すことは、すでに明らかであるが、沢崎¹⁰⁶⁾、塚田¹⁰⁷⁾氏等によると、妊娠時では、血管内にも水分貯溜を来し、その結果、所謂水血症の状態を呈し、血漿蛋白、Hb 等の減少をみ、一見貧血乃至低蛋白血症の像を呈す

るが、一方に於いては、循環血漿量の著増を来たしているもので、血漿蛋白総量としては、むしろ増加しているという。従つて、単位容積よりみた場合の血中葉酸類量も、非妊時に比べ、妊娠時では、減少をみるのはむしろ当然であり、そこに妊娠時の特異反応機序に基く生理現象を考慮に入れる必要性が生じているわけである。塚田氏¹⁰⁷⁾によると、妊娠時の循環血液総量は、正常妊娠 10 ヶ月で約 4800cc、中毒症で約 4650cc であり非妊時は約 3700cc である。従つて今仮りにこの数値を採用して、それぞれの循環血中総葉酸数量を求めると、非妊時 FA 30.5 γ , CF 8.5 γ , 晩期妊娠 FA 31.0 γ , CF 6.2 γ , 中毒症 FA 18.0 γ , CF 3.2 γ となる。又妊娠早期では、FA 31.8 γ , CF 8.0 γ , 中期では FA 30.8 γ , CF 7.0 γ となつている。即ち妊娠時においては、非妊時に比し決して有意の減少があるとはいえないことがわかつた。換言すれば、摂取量そのもの不足があるとはいえない。CF 値が漸減しておる傾向にあるが、これは恐らく需要量増加に伴う為の傾向であると思えるが、この点については更に後述する。又中毒症では、換算値よりみても、FA, CF の減少がみられた。一方無処置時の尿中排泄状況を見ると、正常妊娠時では、非妊時に比べ、減少しているが、これは一つには、血中濃度の減少に基くも考えられ、更には体内需要量の増加によるものと思える。中毒症では、尿中排泄量も著減している。これは、勿論需要量亢進も考えられるが、或はその他の原因も関与しているのではあるまいか。その点については次の負荷実験結果を俟つて考察する。

次に、PGA 単独負荷実験の場合について検討する。この目的は、負荷された PGA が体内で、CF となる代謝過程を目標とし、併せてその欠乏状態をも推定せんとするものである。血中濃度の変動は、30 分値が著明であつたので、その値につき以下考察する。

増加量を、血中総量として、前記同様の換算を試みると、FA 量としては、非妊、妊娠及び中毒症それぞれ 54 γ , 28 γ , 97 γ となり、又 CF では、4.4 γ , 2.0 γ , 0.9 γ となる。即ち非妊時では、PGA 負荷により 4.4 γ の CF が増加したことを示し、一方妊娠時では、2.0 γ の CF 増加をみている。しかしながら、FA の方は、非妊時よりも低い。これは、体内で非妊時より一層 CF に転化された為の低値であると考えられる。しかしして血中 CF 値が、非妊時よりも低いのは、胎児、胎盤をも含めて母体側での摂取が行われたものと推定される。尿中 CF 排泄量も非妊時に比し減少している点を考えると、一層その可能性が考えられる。一方妊娠中毒症では、血中 CF 量も低値を示し、尿中 CF 排泄量も亦著減しているので、一応 CF への需要増加のある事は考えられるが、しかし血中 FA 量が非常な高値を示し、又尿中排泄 FA

量が著増している事実は、体内に於いて、負荷された PGA を、CF へ転換する代謝能力が、正常に比し減退して、その為に PGA が、体内で変化を受けずに排泄された結果であるといえよう。又その為に血中 CF 量の低値、尿中 CF 排泄量の一層の減少となつたものと解せられる。

一般に生体は、摂取 FA (PGA) を、大部分肝臓に於いて、CF へ転換し、更に結合型として貯蔵し、一部を排泄するといわれている。余は、さきに、正常妊娠時では、非妊時に比し、CF の摂取が一層亢まつている事を推定させる結果を得た。この点につき更に一層の考察を加えるならば、一般に妊娠時肝臓での代謝機能は亢進し、活性型である CF 摂取の亢まる事は容易に想像される。初め実験では、摂取の亢まることが認められている。又水分量増加に伴う組織中への移行、更に母体側の妊娠によつてもたらされたその他の臓器変化、例えば肥大した子宮、性器やその他の体内諸臓器での摂取量の増大は、当然考えられる所であるが、更に大なる役割を演じていると思われるのは、胎児及び胎盤での摂取であろう。胎児側で、負荷 PGA を、GF として多量に摂取することは、CF 形成能の存在とともにすでに発表した。従つて以上の結果より考えて、妊娠時には、非妊時に比し一層の摂取の亢進が、起り得ることは明らかである。

肝疾患時に FA→CF への転化が障碍され、負荷 PGA によつて、血中 FA の高値がもたらされる時は、井上氏⁵⁵⁾が認めているが、妊娠中毒症時では、肝機能障碍を伴う事が多く、その為に母体肝による転化能力が、障碍されそれが主因で、負荷後の血中 FA の高値を来すと考えられるが、正常妊娠時に比し葉酸代謝上一層の隔差となるものは、胎盤の機能障碍及び胎児肝の消極性であろう。即ち中毒症胎盤では、その多くに器質的变化を伴つて居り、かゝる胎盤では、正常胎盤に比し、添加 PGA を CF に形成する能力が劣つている事を *in vitro* に確めて居り、又中毒症よりの胎児肝でも、正常胎児肝に比し、同様減少を来たすことを、余は確めている¹⁰⁵⁾。従つて、かゝる因子が累積して、PGA 負荷時には、中毒症では、正常妊娠と異つた態度をとるに至つたものであろう。なおこれらに関連して所謂胎盤物質が、関与しているであろう事も推定されるが、多くは触れない。

一つのビタミンの利用に際し、それと関連のあるビタミンの併用は、相乗的作用をもたらすという点については、すでに触れたが、葉酸類に関連するビタミンの併用によつて、尿中 CF 排泄量の増加がみられた。この際その増加率は、正常妊娠時が最も多く、次いで中毒症時であり、非妊時は、絶対量が多いが、増加傾向は、前2者に比し余り著しくない。この事は誠に興味があり、妊

娠時では、前述の如く、非妊時に比べ、摂取量が亢進している事を認めたが、これらの結果は、上記と相反する。これは、関連ビタミンの併用により、体内の葉酸類需要量を一時的に充分補い、所謂飽和点に達せしめたものと考えられ、過剰の CF が血中を通じ、尿中に排泄されたもので、その際胎児、及び胎盤がむしろ生産部位となつていることが当然考えられ、その結果、非妊時を上廻る排泄率増加となつたものであろう。妊娠中には、ビタミン C の欠乏があり、又 V.B₁₂ も妊娠後逐次血中濃度の減少を示すことが明らかとなつたので、此の関連ビタミンの実験は、一つのビタミンの体内利用に関し、関連ビタミンの併用が、相乗的效果をもたらす事を示したものであり、臨床上前妊婦治療面における指針としての一つの実験的根拠となつていることを確信する。

最近、葉酸類とホルモンの関係が漸次明らかにされ、葉酸の存在が、卵胞ホルモンの性器發育作用を助長し¹⁰⁰⁾⁻¹⁰³⁾、その欠乏では、阻害を示すという。又一方卵胞ホルモンが、尿中 CF 排泄を亢めることも明らかにされ¹⁰⁴⁾、葉酸による無月経の治験例等⁶¹⁾も発表されている。特に妊娠時には、各種ホルモンの変動がないので当然葉酸類代謝もその影響を受け、或は亦影響を及ぼしている事は、想像に難くない。更に FA→CF に転換される際、ATP, DPN, Mg⁺⁺, Formate, Serine, Homocysteine 等が関与していることも明らかにされた¹⁰⁹⁾。

しかしながら、葉酸類代謝に関する研究は、なお多くの未知の分野を残して居り、特に我が領域に於いては、誠に寥々たるものがある。今後この方面における研究の一層の進歩を切望する次第である。

第7章 結 論

妊娠時における葉酸類代謝について、先ずその文献的考察を試み、次いで、健康非妊娠、正常妊娠及び晩期妊娠中毒症時に、葉酸 (PGA) 負荷前後における血中 FA, CF, 尿中 FA, CF の変動状況を、妊娠時における特異反応機序に基く影響を考慮に入れて検討し、更に関連ビタミンの尿中排泄 CF に及ぼす影響を観察し、次の結論を得た。

1) 無負荷時の場合、正常妊娠時では、有意の欠乏状態はなく、需要量の増加の傾向にあることを推定した。晩期妊娠中毒症では、有意の欠乏状態にあることを確認した。

2) 負荷時の場合、上記結果を確認すると共に妊娠時では、胎児、胎盤の関与を強く推定し、更に中毒症時では、単なる欠乏ではなく、代謝障碍を伴つたものであることを明らかにした。

3) 葉酸の需要量充進に対しては、単一ビタミンの併用が、一層効果的であることを指摘し、その治療面への一実験的根拠を得た。

4) 中毒症患者尿(蛋白尿)に、酵素添加により、葉酸類量が、増加することより結合型の存在を認め、それは、血清蛋白に由来することを推定した。

稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導と御校閲の労を賜わつた恩師沢崎教授に謹しんで感謝の意を捧げ、葉酸類定量法につき種々御教示を頂き、菌種並びに純品を分譲された京大農学部岩井助教授、阪大医学部第一内科和田講師並に教室員、更に各種標準用純品を御恵与下された日本レダリー社学術部長伊藤博士に感謝の意を捧げる次第です。

主要文献

- 1) 沢崎: 日産婦誌, 5巻5号, 別刷.
- 2) Mitchell, H.K.: J. Am. Chem. Soc., 63; 2284, 1941.
- 3) Wills, L.: Brit. M. J., 1; 1059, 1941.
- 4) Day, P.L.: PSEBM, 38; 860, 1938.
- 5) Stlkes, E.L.: J. Biol. Chem., 125; 687, 1938.
- 6) Hogan, A.G.: *ibid*, 128; XVI, 1939.
- 7) Snell, E.E.: J. Bact., 39; 273, 1940.
- 8) Stockstad, E.L.: J. Biol. Chem., 149; 573, 1949.
- 9) Keresztesy, J.C.: Science, 97, 465, 1943.
- 10) Binkley, S.B. et: *ibid*, 100; 76, 1944.
- 11) Angier, R.B. et: *ibid*, 98; 667, 1946.
- 12) Bird, O.B. et: J. Biol. Chem., 163; 159, 1945.
- 13) Oleson et: J. Am. diet A., 23; 200, 1947.
- 14) Topfer, E.W.: Agr. Handb., 29; 29, 1951.
- 15) Sauberlich, H.E.: J. Biol. Chem., 176; 165, 1948.
- 16) Bond, T.J.: J. Am. d. Soc., 71; 3852, 1949.
- 17) Brockman, J.H.: *ibid*, 72; 4325, 1950.
- 18) Shive, W.: *ibid*, 72; 2817, 1950.
- 19) Seeger, C.R.: J. Am. Chem. Soc., 69; 2567, 1947.
- 20) Sauberlich, H.E.: Arch. Bioch., 22; 224, 1949.
- 21) Broquist, H.P.: Fed. Proc., 10; 167, 1950.
- 22) Broquist, H.P.: J. Biol. Chem., 185; 399, 1950.
- 23) Shoenbach, F.B.: J. Am. Med. Assoc., 144; 1558, 1955.
- 24) Nichol, C.A.: Science, 121; 275, 1948.
- 25) Sauberlich, H.E.: J. Biol. Chem., 176; 165, 1951.
- 26) Broquist, H.P.: J. Lab. et clin. Med., 38; 95, 1950.
- 27) Swendseid, M.E.: J. Biol. Chem., 190; 791, 1950.
- 28) Goldin, A.: J. Nat. Cancer Inst., 12; 987, 1952.
- 29) Gnkes, T.H.: Fed. Proc., 12; 633, 1953.
- 30) Nichol, C.A.: Science, 121; 275, 1955.
- 31) Schweigert, B.S.: J. Biol. Chem., 185; 1, 1950.
- 32) Wieland, O.P. et: Arch. Bioch., 40; 250, 1952.
- 33) Hill, C.H.: J. Biol. Chem., 196; 189, 1950.
- 34) Welch, A.: Ann. Rev. Bioch., 21; 655, 1955.
- 35) Riches, E.: Science, 107; 396, 1948.
- 36) Vilter: Blood, 5; 695, 1950.
- 37) Sebrell: Vitamin III, 124, Acad. Press., 1954.
- 38) Nieweg, H.O. et: J. Lab. et clin. Med., 44; 118, 1954.
- 39) Holland: J. Biol. Chem., 178; 17, 1949.
- 40) Plaut, G.W.E.: *ibid*, 184; 795, 1950.
- 41) Dining, J.S. et: J. Biol. Chem., 189; 515, 1951.
- 42) Woodruff et: *ibid*, 172; 851, 1948.
- 43) 足高他: 日産婦誌, 6(5), 547.
- 44) Du Vigneaud: Am. J. Chem. Soc., 72; 1649, 1950.
- 45) Bethell, F.H. et: J. Lab. et Clin. Med., 44; 118, 1954.
- 46) Welch, A.D.: J. Pharm. et exp. Therap., 101; 37, 1951.
- 47) Welch, A.D.: *ibid*, 103; 403, 1951.
- 48) Spray: Brit. Med. J., 2; 62, 1952.
- 49) Girdwood, R.H.: Bioch. J., 52; 58, 1952.
- 50) Girdwood, R.H.: *ibid*, 52; XXVII, 1952.
- 51) Girdwood, R.H.: Brit. Med. J., 741, 1953.
- 52) Swendseid, M.E.: Cancer R., 11; 864, 1951.
- 53) Nieweg, H.O. et: J. Lab. et Clin. Med., 44; 118, 1954.
- 54) 井上: ビタミン, 4; 237, 1951.
- 55) 井上: ビタミン, 7; 845, 851, 957, 949, 1954.
- 56) 王子: 第4回消化器学会.
- 57) 和田: 食糧会誌, 6; 26, 1953.
- 58) More, C.V.: J. Lab. et Clin. Med., 29; 1226, 1944.
- 59) Spies, T.D.: J. Am. Med. Assoc., 130; 474, 1946.
- 60) Ungley, C.C.: Brit. Med. J., 2; 1370, 1949.
- 61) Israels: Lancet, 1; 752, 1950.
- 62) Kehl, W.L.: Arch. Bioch., 11; 363, 1946.
- 63) Nelson, M.M.: *ibid*, 13; 265, 1947.
- 64) Nelson, M.M.: *ibid*, 14; 153, 1948.
- 65) Sica et: *ibid*, 18; 119, 1948.
- 66) Thiersch, J.B.: J. Obst. Gynek., 63; 1298, 1944.

- 1952.
- 67) 大江: 目下印刷中.
- 68) Schweigert, B.S.: J. Lab. & Clin. Med., 33; 1273, 1948.
- 69) Pfander, W.H. et: PSEBM, 79; 219, 1952.
- 70) 平出: ビタミン, 10; 247, 1956.
- 71) Denko et: Arch. Bioch., 10; 33, 1946.
- 72) Denko et: ibid, 11; 109, 1946.
- 73) Steinkampf: PSEBM, 63; 556, 1946.
- 74) Suarez: J. Lab. et Clin. Med., 31; 109, 1946.
- 75) Swendseid, M.E.: ibid, 32; 23, 1947.
- 76) Jukes, T.H.: ibid, 32; 1350, 1947.
- 77) Simpson: PSEBM, 70; 611, 1949.
- 78) Boehne, H.E.: Fed. Proc., 9; 351, 1950.
- 79) Sauberlich, H.E.: J. biol. Chdm., 181; 146, 1949.
- 80) Broquist, H.P.: J. Lab. et Clin. Med., 38; 95, 1951.
- 81) 平出: ビタミン, 10; 412, 1956.
- 82) Bired, T.J.: J. Am. Clin. Soc., 71; 3852, 1949.
- 83) Kereztesy, J.C.: J. biol. Chem., 183; 473, 1953.
- 84) Andrews, M.M. et: Arch. Bioch., 44; 165, 1953.
- 85) Broquist, H.P.: J. Lab. et Clin. Med., 38; 95, 1951.
- 86) Bleiler, R.E. et: J. Nut., 54; 163, 1955.
- 81) Johnson: Science, 108; 210, 1948.
- 88) Sealock: J. Biol. Chem., 174; 673, 1948.
- 89) Woodruff, C.W.: ibid, 178; 861, 1949.
- 90) Woodruff, C.W.: ibid, 172; 851, 1948.
- 91) Welch, A.: Am. J. Physiol., 63; 147, 1950.
- 92) Gabuzda: J. Clin. Instit., 31; 756, 1952.
- 93) Mooris: ibid, 29; 325, 1950.
- 94) Woodruff, C.W.: PSEBM, 77; 16, 1951.
- 95) Doctor, M.: ibid, 84; 29, 1953.
- 96) Ojii: Med. J. Osaka. Univ., 5; 177, 1954.
- 97) Dietrich, L.S.: J. biol. Chem., 111; 915, 1949.
- 98) 井上: ビタミン, 10; 75, 1956
- 99) 大江: 第8回日本ビタミン学会, 第18回近畿産婦人科学会.
- 100) Herz, R.: PSEBM, 67; 113, 1948.
- 101) Herz, R.: Recent Progress in Hormon Research, 2; 101, 1948.
- 102) Herz, R.: Endocrinol., 44; 278, 1949.
- 103) Goldsmith, E.D. et: PSEBM, 69; 229, 1949.
- 104) Doctor, W.V. et: ibid, 90; 251, 1955.
- 105) Boger, u. P.: ibid, 92; 140, 1956.
- 106) 沢崎, 竹内: 産婦の世界, 6(2), 16, 1954.
- 107) 塚田: 日産婦誌, 7(7), 811, 1955.
- 108) 大江: 目下印刷中.
- 109) Doctor, V.M. et: PSEBM, 87; 228, 1954.

(No. 658 昭 32-3-1 受付)

矢追抗原**精製痘苗 PVL_YA01**

本剤は元東大教授伝染病研究所々員、矢追秀武博士が創製され、多年東大伝染病研究所に於て「精製痘苗」として試験製造されてきた「牛痘ウイルス浮游液」で今回当社が同博士直接監督指導の下に之を製造、販売することになったものである。

【適応症】 気管支喘息、蕁麻疹、ストロフルス、皮膚炎、つわり、フリクテン、リウマチ、等。

【用法、用量】 I 注射方法 皮下注射 II 注射部位 適常上膊外側 (なるべく上位)

III 注射量 1. 初回注射量 未種痘者………0.1cc 小児(12才迄)………0.2~0.3cc

13才以上…0.4~0.5cc 2. 第2回以後の注射法 初回注射翌日局所に発赤(アレルギー反応)を認めたら引続き、発赤を認めぬ場合は5~7日後より、連日又は隔日注射し、週を経る毎に0.1cc増量する。

3. 種痘免疫のある人には初めから倍量程度を注射して支障はなく、むしろその方が著効を奏することが多い

【包装】 10cc バイアル



販売 鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-3

製造 日本ワクチン株式会社