

妊娠中毒症の毛細血管抵抗及び透過性に関する研究

毛細血管透過性に就いて

Capillary Resistance and Permeability in Toxemia of Pregnancy

Capillary Permeability

熊本大学医学部産科婦人科学教室（主任 加来道隆教授）

助手 森 田 久 Hisashi MORITA

第1章 緒言

妊娠中毒症の病因については、今尚研究者の意見一致がみられないが、胎盤物質が主因子をなす事は多くの人によつて認められ、特に加来教授は血清学的、病理組織学的研究から妊娠中毒症は胎盤多糖体様物質（KPS）によるアレルギー様病変を主とする疾患と見做し、その要旨を昭和27年4月宿題報告¹⁾として発表した。其の後も Young-Baker の子宮胎盤貧血説の再確認²⁾や体質素因³⁾⁴⁾の研究等によつて妊娠中毒症の臨床並びに病理組織像を最も合理的に説明し得ている。

毛細血管透過性の亢進は血管の挛縮性変化と共に妊娠中毒症の複雑な病態生理や多様な臨床像の主要因子であることは、これまで多数の研究者によつて発表されている。Zangemeister⁵⁾, Seitz, Albers⁶⁾, 中井⁷⁾, 九嶋⁸⁾等は浮腫との関係について述べ、Morawitz & Denecke⁹⁾, Runge¹⁰⁾等は毛細管圧上昇との関係につき報じ、Albers, Micale & Bozzo¹¹⁾, Sozontagh¹²⁾, Parviainen¹³⁾等は濾出液蛋白質の増加の原因として挙げており、Herold & Braütigam, 森山は蛋白尿成因の主要因子であるとし、dlieckmannも Evans Blue の拡散試験で透過性の亢進を認め、Mc Lennan は Plethysmograph で実証している。

私は曩に妊娠中毒症と毛細血管抵抗及び透過性について検索し、体質的毛細血管透過性の亢進が存在することを知り、これは高血圧素質として挙げられる毛細血管脆弱素質と密接な関係があること、更に妊娠中毒症患者には血管挛縮が認められるにも拘らず、毛細血管抵抗の減弱がみられるのは透過性の亢進に依るものであろうと推論した¹⁸⁾。

毛細血管透過性を直接証明することは極めて困難とされている。dlieckmann, Assali も述べている様に中毒症の際の透過性増大の原因はその本態の研究と共に尚未解決の問題が残されている。

アレルギーと毛細血管透過性とは極めて密接な関係があり、Feldberg¹⁹⁾, Rocha e Silva²⁰⁾, Brenfenbrenner²¹⁾, Ungar²²⁾, 畔柳²³⁾²⁴⁾, 北村²⁵⁾等はアナフィラキシー時には常に線維素溶解現象(以下線溶現象と略)が起ると述べ、畔柳, 北村は更に血清の毛細血管透過性亢進作用 Capillary Permeability Promoting Action of Serum(以下血清CPP作用と略)が線溶現象と平行して認められ、これにより毛細血管透過性が亢進すると報じ、木村, 中村²⁶⁾等によれば Colloidoclasia 或は Haemoclasia の一現象として認められるという。また上村²⁷⁾, 塩川²⁸⁾, 山田²⁹⁾等はアレルギー性疾患では線溶現象が容易に発現するとし、畔柳, 北村は同時に血清CPP作用を認めている。私は Polyvinylpyrrolidone (以下PVPと略) 排泄試験を臨床的に、血清CPP作用と線溶現象は臨床的並びに人胎盤KPSを以つてする実験的妊娠中毒症で研究し、聊か知見を得たので報告する。

第2章 PVP 排泄試験

第1節 被検者及び実験方法

1. 被検者：当院に入院し、他には著患なく既往にも腎血管疾患のない子宮後屈患者、正常妊婦及び晩期妊娠中毒症患者（2例は混合型）を用いた。

2. 実験方法：検査前に導尿し、Bayer 社製 Periston N 100cc（分子量 12600のPVP 6 g含有）を一定の注射器で肘静脈から注射し、非妊婦及び正常妊婦では注射後1, 2, 4, 6時間まで導尿で採尿し、中毒症妊婦では6時間までは導尿で採尿し、更に12, 24時間後まで自然尿を蓄尿した。自然尿は濾過して用いた。褥婦は注射後2時間目に導尿し、尿量を正確に測定した。かくしてPVPの尿中濃度を測定すると共に、尿採取と同一時に夫々採血した血液についてPVPの血中濃度も測定した。

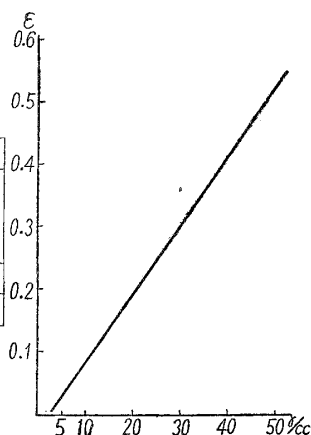
尿中及び血中のPVP濃度の測定は Levy-Fergus³⁰⁾の方法によつた。その詳細は次の如くである。

i. 尿：尿を 0.4Mクエン酸で稀釈し、PVPを5～

第1表 吸光度の時間的変動 (10 γ /cc)

時間	1分	5分	10分
透過率%	52.2	51.8	51.2
平均	52.0	52.0	51.8
標準偏差	52.0	52.0	51.8
吸光度	0.283	0.285	0.287

第1図 PVP (分子量12600) の吸光度と濃度の関係



第2表 非妊婦のPVP排泄試験

症例	経時	1時間	2時間	4時間	6時間
		尿量 cc	尿量 cc	尿量 cc	尿量 cc
高木	27	43	50	55	36.3
大隈	21	70	37	01	43.2
宮本	30	2	54	42	54
平均値		39.2	37.8	51.7	29.8
標準偏差		± 2.89	± 4.24	± 0.40	± 2.02

50 γ /cc濃度とし、この溶液10ccをとり、0.006Nの三沃度加里2ccを加え、攪拌して直ちに1cmキューベットに入れ、蒸留水をBlankとして島津製光電管比色計で5000ÅのFilterを用いて測定した。

ii. 血清：血清2ccに2Mクエン酸4ccと蒸留水12ccを加え、更に7%タングステン酸ソーダ2ccを加えて振盪し5分間静置し、濾過して濾液10ccをとり或は適当に希釈してPVP濃度を5~50 γ /ccとし、上記と同様に光電管比色計で測定した。

同一妊婦につき妊娠時及び産褥6日迄本検査を行った。

第2節 実験成績

光電管比色計によるPVP濃度の測定に際して、吸光度の時間的変動をみる為に10 γ /ccの濃度につき0.006Nの三沃度加里2ccを加えてから1分、5分、10分後に夫々3回宛透過率を読み、その平均値から吸光度をみると1分後0.283、5分後0.285、10分後0.287で比較的稳定で時間的変動は極めて少いことを知った。次に独逸Bayer社製のPeriston N (100cc中PVP6g含有)の3試料から夫々5 γ /cc、10 γ 、20 γ 、30 γ 、50 γ の標準液を作製し、その吸光度と濃度との標準曲線を描くと、5 γ /ccから50 γ /cc迄は明らかにLambert-Beerの法

第3表 正常妊婦のPVP排泄試験 (産褥時は注射後2時間目の成績)

症例	経時	1時間	2時間	4時間	6時間
		尿量 cc	尿量 cc	尿量 cc	尿量 cc
横井	42	0	5	11	13
八木	23	0	2	54	20
塔本	28	0	2	32	52
富永	26	1	2	64	22
土合	31	1	2	48	94
平均値		2	4	58.3	23.4
標準偏差		± 2.4	± 4.6	± 10.02	± 8.35

則が正しく当てはまることが判った。

第1項 非妊婦のPVP排泄試験

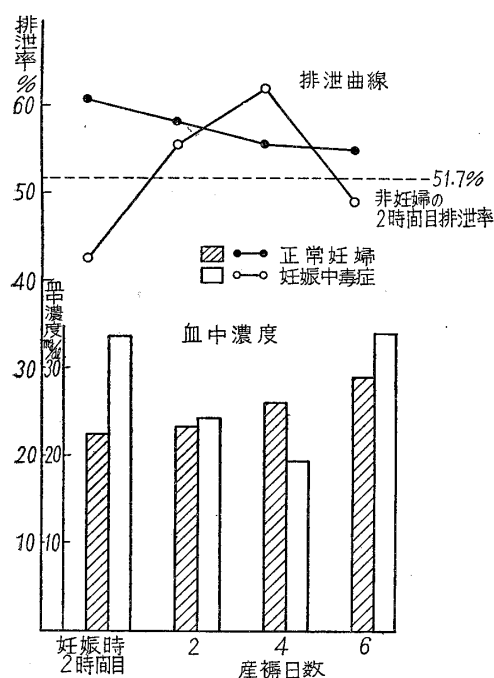
非妊婦(3例)では各症例ともPVPの排泄は極めて早く、注射後1, 2, 4, 6時間の排泄率は各症例とも略々一致しており、各々の平均値は39.2%, 51.7%, 75.7%, 84.5%で尿量との間には必ずしも平行関係を認めない(第2表)。単位尿中濃度は各症例とも注射後1時間目の値が最も高く、時間の経過と共に減少する傾向があり、各症例間の時間別尿中濃度は尿量が多い程低値を示し、尿量が少い程高値を示している。単位血中濃度も注射後1, 2, 4, 6時間とも各症例間で略々一致し、各々の平均値は87.8mg/dl, 29.8 γ , 15.7 γ , 4.6 γ で時間の経過と共に減少し、尿中排泄率と逆の関係がみられるが、各症例間では排泄率と血中濃度との間には必ずしも一定の傾向を認めない。

第2項 正常妊婦のPVP排泄試験

正常妊婦(5例)のPVP排泄率の平均値は注射後1, 2, 4, 6時間目は夫々36.9%, 60.8%, 80.8%, 86.8%で夫々の時間に於ける排泄率は症例によつて僅かな差が認められるが、略々同様な上昇曲線を描いている(第3表)。排泄率と尿量との間には非妊婦の場合と同様に平行関係はみられない。産褥2, 4, 6日目の注射後2時間目の排泄率の各平均値は58.3%, 55.5%, 55.1%で妊娠時よりも各症例間に可成りの差がみられる。産褥でも尿量と排泄率との間には一定の傾向はみられない。単位尿中濃度は症例No. 3が注射後2時間目値が最高を示す他は非妊婦の場合と同様に総べて1時間目の値が最高値を示しており、時間の経過と共に減少している。各症例間の時間別単位尿中濃度は尿量が多い程低値を示し、尿量が少い程高値を示している。産褥の注射後2時間目の単

NII-Electronic Library Service

第3図 産褥に於けるPVP排泄率及び血中濃度の比較



れよりも高値を示した。

第3節 小括及び考按

妊娠殊に妊娠中毒症時には循環系に顕著な変化が現われる。Hinselmann, Nevermann 等が毛細血管に異常を認めて以来、今日では毛細管や小動脈の挛縮が重視され、これが高血圧、蛋白尿の原因となり更に血行障害によるアシドーシス、乳酸の増加或はアレルギー性機序等により毛細血管透過性は異常に亢進して、漿液の血管外溢出、組織浮腫や出血を起す原因となるとされている。妊娠中毒症性浮腫の原因も種々挙げられているが、Zangemeister⁵⁾は或る毒素による毛細血管透過性亢進によると述べ、子癇腎外性説の先驅をなし、Seitz, Albers⁶⁾、中井⁷⁾、秋葉³¹⁾等も毛細血管透過性亢進に重きをおいている。即ち Herbert Albers⁶⁾は Kroh Landis 法で検査し、血液水分に対しては全妊婦の83%に、血漿蛋白質に関しては62%に毛細管壁透過性の亢進が認められたという。中井⁷⁾は透過性の亢進を Morawitz-Deneckeの方法で証明し、浮腫や蛋白尿のある妊婦のみでなく、正常妊婦でも分娩期に近づくとき血管壁の透過性の増大を認めたと云う。秋葉³¹⁾はクリアランス法による腎機能の研究から、妊娠中毒症浮腫発現には糸球体機能障害と全身毛細血管の透過性の問題が主役をなすと述べた。更に Albers⁶⁾、Micale & Bozzo¹¹⁾、Sozontagh¹²⁾、Parviainen¹³⁾等によれば正常妊婦殊に妊娠中毒症患者では毛細管壁の透過性が

著明に亢進して総べての蛋白分屑が血管外に出る事が判明し、妊娠中毒症性蛋白尿の成因について Dieckmann¹⁶⁾は腎細動脈及び毛細血管挛縮を重視し、他方多量のグロブリンの排出は糸球体の透過性亢進に因ると考えられている。Herold & Bräutigam¹⁴⁾は全身毛細血管透過性亢進“Capillaropathie”の一分症と見做し、森山¹⁵⁾及び門下の緒方は血漿蛋白と尿蛋白の組成を比較検討し、糸球体毛細管透過性の変化による血漿蛋白濾過が主役をなすと述べた。其の他 Dieckmann¹⁶⁾は Evans Blue の拡散実験で中毒症患者では毛細血管の異常透過性を示すと述べ、且つ組織圧の著しい増大を認め、これは静脈圧の増大によるものであり、又毛細血管透過性の亢進を意味するとしている。Morawitz & Denecke⁹⁾、Runge¹⁰⁾等は中毒症時、透過性亢進による毛細管圧上昇を報じ、Mc Lennan¹⁷⁾は Plethysmograph で妊娠殊に中毒症時に毛細管壁透過性の増大を認めており、Denecke³²⁾、Dieckmann³³⁾、Burger³⁴⁾、Nukkerjee³⁵⁾、森山³⁶⁾等は出血斑法を用いて透過性を観察し、九嶋⁸⁾は血清の毛細血管透過性亢進因子(血清CPP作用)について報じている。上記の事実からも毛細血管透過性の異常は血管挛縮と共に妊娠中毒症の多様な臨床像と関係する主要因子であることが首肯出来るが、Dieckmann, Assali 等は、この透過性を直接検査する方法がなく且つこの透過性増大の原因は尚不明だと述べている。私は独逸 Bayer 社製 Periston N (100cc中分子量 12600のPVP 6g含有)を用いて透過性の実験を行つた。1940年 Reppe により代用血液の目的で Acetylen から創製された人工膠質 Polyvinylpyrrolidol は Bennhold³⁷⁾、Schubert³⁸⁾等により詳しく研究され、その排泄に関しても Hecht³⁹⁾、Weese⁴⁰⁾、Ammon⁴¹⁾、Scholtan⁴²⁾の研究がある。即ちPVPの排泄器官は腎臓であり、胆汁や腸壁を通じての排泄は微量で無視し得るし、且つ腎についての排泄状況は分子量の大きさにより異なり、低分子PVPでは24時間以内に投与量の約90%が排泄されるとし、排泄良好なことが指摘された。私は Levy-Fergus³⁰⁾の方法で尿中排泄量及び血中濃度を測定した。吸光度の時間的変動は極めて少く、且つ標準曲線の作製から5~50γ/cc迄は Lambert-Beer の法則が正しく当てはまることを知つた。使用した低分子PVPの排泄は非妊婦、正常妊婦、中毒症患者の何れの場合にも比較的早く、前二者では注射後6時間目に既に84.5%、86.8%の排泄をみ、中毒症では24時間後に85.4%が排泄された。即ち正常人についての私の成績は Weese⁴⁰⁾、Scholtan⁴²⁾、Hecht³⁹⁾の

報告と一致している。正常妊婦について Rost⁴³⁾ は1時間目35%, 2時間目60%, 6時間目80%の排泄をみているが、私のそれは86.9%, 60.8%, 86.8%で、これと比べ稍々高値を示している。Herold¹⁴⁾ は分子量 30000のPVPを用い、非妊婦では6時間後に50%, 正常妊婦では75%の排泄をみているが、私の成績は更に高率であつた。非妊婦と正常妊婦の時間的排泄率(第2図)を比較すると、注射後1時間目は寧ろ非妊婦の方が稍々高く、2時間目から6時間目迄は妊婦の方が高く、略々平行して上昇曲線を描いている。これは Herold¹⁴⁾ も述べる様に妊婦に於ける毛細血管殊に腎糸球体毛細管の透過性亢進を物語るものと考えられる。単位血中濃度の時間的推移も略々平行して減少しており、妊婦でも血中濃度の著しい減少を認めないので、妊婦ではPVPの組織への移行は比較的少く、腎からの排泄が非妊婦に比し稍々早いものと考えられる。

中毒症患者では妊娠時、前二者に比し排泄率は各時間とも低値を示し、1, 2, 6時間値は25.2%, 42.5%, 68.8%に過ぎなかつた。Herold¹⁴⁾ は分子量 30000のPVPを用い、6時間目の排泄率は80%に過ぎないと述べている。これは妊娠中毒症時に何等かの原因で全身毛細血管の透過性亢進が起り、腎からの排泄以前にPVPが組織へ移行した為と考えられ、排泄の遅延があるに拘らず血中濃度が著しく高くないことからPVPの組織への移行が考えられる。

正常妊婦と中毒症患者の産褥に於ける注射後2時間目排泄率をみると、産褥2日目中毒症患者は非妊婦の2時間目値以上となり、正常妊婦の値に接近し、産褥4日目では一旦正常妊婦の排泄率よりも高値を示し、産褥6日目では再び低下し非妊婦の排泄率以下となつた。これは正常妊婦では産褥時に、血管透過性の正常化によりPVPの排泄が漸減するに反して、妊娠中毒症産褥では血管透過性の正常化の為、組織への移行よりも腎からのPVPの排泄の方が更に大となる為と推察される。以上の事実からPVP排泄試験の結果は妊娠中毒症時の全身毛細血管の透過性亢進を示すものと考ええる。

第3章 血漿線維素溶解現象 Capillary Permeability Promoting Action of Serum (血清CPP作用)

第1節 臨床実験

第1項 被検者及び実験方法

健康非妊婦は患者附添家族で、正常妊婦及び妊娠中毒症患者は当科外来及び入院患者である。採血は空腹時肘

静脈から行い、非妊婦では月経間期を選んだ。

1. 毛細血管抵抗：宮尾式 Borbély 装置を使い、測定方法は鈴木⁴⁴⁾の法に準拠した。

2. 血漿線維素溶解現象：Macfarlane 変法⁴⁵⁾によつた。その詳細は次の如くである。

i. 静脈血に 3.8%クエン酸ソーダ^{1/10}容を加え、2500回転で10分間遠心沈澱し血漿を分離する。

ii. これを $1/15$ M 磷酸緩衝液で pH 7.4に調整した生理的食塩水で16倍、32倍、64倍に稀釈する。

iii. 各稀釈液の夫々 3 ccに 0.3%塩化カルシウム液 2滴を加え、更に殺菌の目的で1 cc中に5単位含まれる様に Penicillin を加える。

iv. 前述の液を静かに放置すると Fibrin が凝固するが、これを37°C孵卵器中に24時間放置し何倍稀釈まで、凝固した Fibrin が融解したかを検べる。この場合 Fibrin の Retraktion と融解とを混同しない様に注意し、判定困難の時顕微鏡を用いた。

判定は融解しないものを(一)、64倍のみ融解を(+), 64倍、32倍とも融解を(++)、3本の試験管いずれも融解するものを(卅)とした。

3. 血清CPP作用

Menkin⁴⁶⁾ が Leukotaxine の検査に用いたものと同一方法によつた。

i. 使用動物：本邦産雑系白色家兎で、皮膚病や皮膚に変化がなく、背部皮膚真皮網状層が相当に厚い体重 2 kg ~ 2.5 kgの標準家兎を使用した。実験前約1週間は食物中の血管透過性亢進因子或は抑制因子の影響を考慮してオカラのみで飼育した。又実験に先だち少くとも48時間前に皮膚を損傷しない様に注意して背部を剃毛しておく。実験家兎は Trypanblau 注射のため全身に色素沈着を来たすので使用は一回限りとした。

ii. 被検者の新鮮血清を56°C 30分加熱で非働化し、滅菌生理的食塩水で10倍、25倍、50倍、100倍に稀釈し、各稀釈血清の 0.2 cc宛を上記家兎の背柱両側の真皮網状層内に局限して注射する(対照としてその近くに生理的食塩水の 0.2 ccを2箇所注射)。直ちに 1% Trypanblau 溶液20 ccを耳静脈から注射する。妊娠中毒症患者血清及び正常妊婦血清は同一家兎で同時に実験した。

iii. 判定方法：稀釈血清注射局所に集つた色素斑の大きさを測定し、縦横の直径の長さで表わした。判定基準は、50×稀釈、100×稀釈のいずれも陽性のものを100×稀釈陽性、25×稀釈、50×稀釈のいずれも陽性のものを50×稀釈陽性、10×稀釈、25×稀釈のいずれも陽性の

第5表 健康非妊婦の線溶現象と血清C.P.P作用

症 例	年 令	性	毛 細 血 管 抵 抗 mmHg	線溶現象				血 清 C.P.P. 作用					
				16 X	32 X	64 X	判定	10X	25X	50X	100X	血清の 凝固性 1 2	判定
梅木	19	♀	230	—	—	—	—	4x3mm	3x2mm	0x0mm	0x0mm	0x0mm	25x陽性
柳井	20	♀	215	—	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	0x0	—
田尻	22	♀	150	—	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	0x0	—
重松	27	♀	150	—	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	0x0	—
古庄	28	♀	245	—	—	—	—	5x3	0x0	0x0	0x0	0x0	—
佐藤	19	♀	280	—	—	—	—	5x4	0x0	0x0	2x2	0x0	—
小島	21	♀	80	—	—	—	—						
山本	23	♀	215	—	—	—	—						
木村	24	♀	250	—	—	—	—						
高浜	20	♀	130	—	—	—	—						
城戸	36	♀	165	—	—	—	—						
島村	18	♀	190	—	—	—	—						
太田	24	♀	240	—	—	—	—						
松本	33	♀	300	—	—	—	—						
上塚	42	♀	300	—	—	—	—						
樺村	24	♀	230	—	—	—	—						
竹内	21	♀	180	—	—	—	—						
高島	29	♀	240	—	—	—	—						
出田	29	♀	290	—	—	—	—						
吉永	31	♀	290	—	—	—	—						

線溶現象
20例中1例(5%)陽性
血清C.P.P.作用
6例中25x陽性1例

第6表 正常妊婦の線溶現象及び血清C.P.P作用
(症例番号の対応する中毒症患者血清C.P.P作用の対照)

番 号	症 例	年 令	妊 娠 週 数	毛 細 血 管 抵 抗 mmHg	線溶現象				血 清 C.P.P. 作用					
					16 X	32 X	64 X	判定	10X	25X	50X	100X	血清の 凝固性 1 2	判定
1	横井	42	0	X	250	—	—	—	9x8mm	13x7mm	6x6mm	6x4mm	0x0	100x陽性
2	伊藤	38	2	IX	285	—	—	—	6x4	3x2	3x2	0x0	0x0	50x陽性
3	榎田	34	1	〃	170	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	0x0	—
4	松田	29	0	VII	90	—	—	—	5x5	4x2	0x0	0x0	0x0	25x陽性
5	西浜	30	1	X	250	—	—	—	4x5	3x3	0x0	0x0	0x0	〃
6	厚坂	28	1	VI	220	—	—	—	4x6	0x0	0x0	3x3	0x0	〃
7	福島	24	1	X	185	—	—	—	7x8	2x2	6x6	6x5	0x0	100x陽性
8	田尻	30	1	〃	215	—	—	—	5x6	3x2	0x0	0x0	0x0	25x陽性
9	竹下	25	0	VIII	250	—	—	—	0x0	0x0	5x4	0x0	0x0	〃
10	二子石	21	0	IX	210	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	0x0	〃
11	橘	30	2	X	300	—	—	—	3x4	3x4	0x0	3x2	0x0	25x陽性
13	井口	33	0	〃	150	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	0x0	〃
14	大塚	25	0	V	180	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	0x0	〃
15	宮崎	25	1	X	250	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	0x0	〃
19	岩本	26	0	〃	180	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	0x0	〃
20	上野	27	0	〃	195	—	—	—						

線溶現象 16例中
2例(12.5%)陽性

血清C.P.P.作用
15例中100x陽性2例(13.3%)
25x以上陽性7例(46.7%)

ものを25x稀釈陽性、其の他を陰性とした。

第2項 実験成績

1. 健康非妊婦の線溶現象と血清C.P.P作用

線溶現象を検査した20例中僅かに1例に軽度の陽性例をみたのみで、他は総べて陰性、即ち陽性率は5.0%である。血清C.P.P作用は6例に検査したが、25x稀釈陽性が1例で10x稀釈が4mm×3mm、25x稀釈が3mm×2mmで比較的軽度陽性を示し、他は総べて陰性。症例No.

第7表 妊娠中毒症患者の線溶現象及び血清C.P.P作用

番 号	症 例	年 令	妊 娠 週 数	診 断	症 状	毛 細 血 管 抵 抗 mmHg	線溶現象				血 清 C.P.P. 作用					
							16 X	32 X	64 X	判 定	10X	25X	50X	100X	判 定	
1	勝田	23	0	X	前症	++	140	—	—	—	5x4	5x5	10x9	4x4	100x陽性	
2	飯山	24	0	〃	〃	++	80	—	—	—	13x14	15x11	11x11	12x11	〃	
3	河島	42	7	〃	〃	++	190	—	—	—	13x13	13x16	10x9	12x11	〃	
4	満崎	30	1	VII	〃	++	130	—	—	—	7x6	0x0	0x0	3x3	—	
5	藤本	24	0	X	〃	+++	160	—	—	—	13x12	10x10	8x8	6x5	100x陽性	
6	上田	31	0	IX	〃	++	150	—	—	—	19x20	18x21	19x17	20x16	〃	
7	官永	23	0	〃	〃	+++	300	—	—	—	14x16	14x13	13x14	13x13	〃	
8	桜井	37	0	X	〃	++	140	—	—	—	16x19	15x16	16x15	19x18	〃	
9	片山	31	0	〃	〃	++	300	—	—	—	9x9	6x7	6x7	4x3	〃	
10	西村	23	0	IX	〃	++	130	—	—	—	6x6	4x3	4x3	3x2	〃	
11	池田	31	2	VII	〃	++	160	—	—	—	13x7	16x11	6x6	9x4	〃	
12	松本	26	1	X	〃	++	80	—	—	—	〃	〃	〃	〃	〃	
13	陳之内	24	0	〃	腎	++	170	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	—	
14	片倉	37	0	〃	〃	++	130	—	—	—	12x9	7x5	7x3	4x4	100x陽性	
15	田尻	25	0	〃	〃	++	150	—	—	—	7x4	10x12	9x9	9x11	〃	
16	井上	34	2	〃	〃	++	300	—	—	—						
17	太田	31	0	〃	〃	++	210	—	—	—						
18	清田	22	0	IX	〃	++	300	—	—	—						
19	坂本	39	2	〃	浮腫	++	110	—	—	—	0x0	0x0	0x0	0x0	—	
20	坂田	22	0	X	高血圧	++	120	—	—	—						

線溶現象 20例中7例(35.0%)陽性
(+3例: ++4例)

血清C.P.P.作用
15例中100x陽性
12例(80.0%)

6は10x稀釈が5mm×4mm、100x稀釈が2mm×2mmであつたが前述の判定基準から陰性とした。

2. 正常妊婦の線溶現象と血清C.P.P作用

線溶現象は16例中2例(12.5%)に軽度の陽性例を認めたが++以下の陽性例はなかつた。そのうち15例について血清C.P.P作用を検査した結果は100x稀釈陽性2例(13.3%)、50x稀釈陽性1例、25x稀釈陽性4例であつた。従つて25x稀釈以上陽性は7例(46.7%)である。第6表の正常妊婦血清C.P.P作用の成績は、後述の中毒症妊婦の血清C.P.P作用と比較するため夫々同一家系について行つたものの成績である。

3. 妊娠中毒症患者の線溶現象、血清C.P.P作用

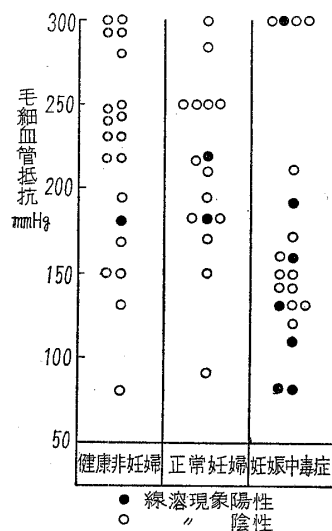
20例について線溶現象を検査した。子癇前症患者12例中++のもの4例、+のもの2例、妊娠浮腫患者の1例は+であり、陽性率は35.0%である。妊娠腎6例は総べて陰性であつた。++例はない。又15例について血清C.P.P作用を検査した。そのうち12例陽性(80.0%)で、しかも総べて100x稀釈陽性である。症例No. 4は10x稀釈で7mm×6mm、100x稀釈で3mm×3mmであつたが、前述の判定基準から陰性とした。第4図に示す通り非妊婦、正常妊婦、中毒症患者の線溶現象と毛細血管抵抗との間には必ずしも平行関係を認めないが、毛細血管抵抗200mmHgを界にして比較すると、200mmHg以下のものに線溶現象の陽性率が高い。妊娠中毒症患者では毛細血管抵抗の減弱を示す者が多く、他に比して線溶現象の陽性率も高

昭和34年5月1日

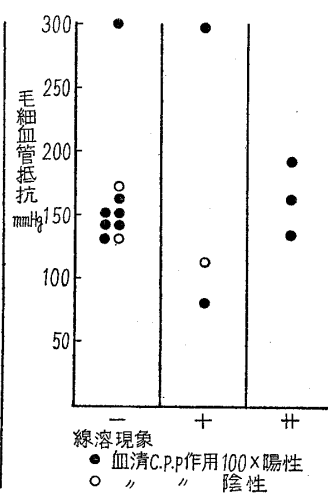
森 田

783—159

第4図 線溶現象と毛細血管抵抗との関係



第5図 妊娠中毒症患者の血清C.P.P作用と線溶現象及び毛細血管抵抗との関係



いことから、此の両者間には或る程度関係があると云える。第5図に中毒症患者の血清C.P.P作用と線溶現象との関係を示した。線溶現象の陰性例でも血清C.P.P作用の100×稀釈陽性例が多くみられるので、この両者間には相関関係を認めない。

第2節 人KPSを以てする実験的妊娠中毒症時の線溶現象及び血清C.P.P作用

第1項 実験材料及び実験方法

i. 実験動物：2.5kg前後の健康成熟雌性家兎並びに妊娠20日以後の体重3kg前後の妊娠家兎を用いた。

ii. KPS感作家兎：人胎盤多糖体様物質¹⁾⁴⁷⁾(A法KPS)10mgを生理的食塩水に溶かし隔日に6乃至15回耳静脈内に注射して感作し、沈降反応(重畳法)及び補体結合反応(Browning法)でKPSに対する抗体が産生した家兎を感作終了後1週間前後に実験に供した。

iii. 誘発注射は耳静脈からのみでなく、線溶現象が自律神経系と密接な関係を有することから、教室の西村⁴⁸⁾、

第8表 非妊家兎の線溶現象及び血清C.P.P作用

家兎番号	線溶現象 16x32x64x判定	血清C.P.P作用					生理的食塩水 1 2
		10x	25x	50x	100x	判定	
1	—	—	—	—	—	—	0x0
2	—	—	—	—	—	—	0x0
3	—	—	—	—	—	—	0x0
4	—	—	—	—	—	—	0x0
5	—	—	—	—	—	—	0x0
6	—	—	—	—	—	—	0x0
8	—	—	—	—	—	—	0x0
10	—	—	—	—	—	—	0x0
15	—	—	—	—	—	—	0x0
16	—	—	—	—	—	—	0x0
17	—	—	—	—	—	—	0x0
18	—	—	—	—	—	—	0x0
21	—	—	—	—	—	—	0x0
22	—	—	—	—	—	—	0x0
23	—	—	—	—	—	—	0x0
24	—	—	—	—	—	—	0x0
31	—	—	—	—	—	—	0x0
33	—	—	—	—	—	—	0x0
34	—	—	—	—	—	—	0x0
36	—	—	—	—	—	—	0x0

第9表 妊娠家兎の線溶現象及び血清C.P.P作用

家兎番号	線溶現象 16x32x64x判定	血清C.P.P作用					生理的食塩水 1 2
		10x	25x	50x	100x	判定	
27	—	—	—	—	—	—	0x0
29	—	—	—	—	—	—	0x0
30	—	—	—	—	—	—	0x0
9	—	—	—	—	—	—	0x0
28	—	—	—	—	—	—	0x0
35	—	—	—	—	—	—	0x0

第10表 妊娠家兎にKPSを注射した例

家兎番号	KPS注射 種類 量	線溶現象 16x32x64x判定	血清C.P.P作用					生理的食塩水 1 2
			10x	25x	50x	100x	判定	
27	家兎KPS 100mg	—	—	—	—	—	—	0x0
29	" 100"	—	—	—	—	—	—	0x0
30	人KPS 100"	—	—	—	—	—	—	0x0

第11表 非妊家兎に耳静脈及び椎骨動脈からKPSを注射した例

家兎番号	KPS注射 部位 量	線溶現象 16x32x64x判定	血清C.P.P作用					生理的食塩水 1 2
			10x	25x	50x	100x	判定	
24	耳静脈 300mg	—	—	—	—	—	—	0x0
33	" 200"	—	—	—	—	—	—	0x0
34	" 200"	—	—	—	—	—	—	0x0
8	椎骨動脈 100"	—	—	—	—	—	—	0x0
23	" 100"	—	—	—	—	—	—	0x0
31	" 80"	—	—	—	—	—	—	0x0

吉田⁴⁹⁾が実験せる如く椎骨動脈からも行つた。即ちKPS感作家兎に耳静脈からは人KPS 100~300mgを注射し、椎骨動脈からは80~120mgを注射し、注射2、6時間後に夫々耳静脈より採血した。血清C.P.P作用はそのうち線溶現象の著明な場合の血清について検査した。

iv. 妊娠家兎には人胎盤KPS及び家兎胎盤KPS(B法物質)を100mg注射した。

v. 椎骨動脈からの注射は教室の西村⁴⁸⁾の方法によつた。

vi. 線溶現象及び血清C.P.P作用の検査法及び判定方

第12表 人KPS感作家兎の線溶現象及び血清C.P.P作用

家兎番号	KPS感作	抗体価	線溶現象判定	血清C.P.P作用							判定	生理的血液	
				10x	25x	50x	100x	判定	1	2		1	2
15	10x9	—4E	—	3x6	9x3	8x9	0x0	50x陽性	0x0	0x0			
16	10x9	—6"	—	13x13	8x8	10x8	0x0	50x"	0x0	0x0			
17	10x15	400x	8"	—	—	—	—	—	0x0	0x0			
18	10x15	—8"	—	13x13	0x0	0x0	0x0	—	0x0	0x0			
21	10x10	—6"	—	6x3	0x0	0x0	0x0	—	0x0	0x0			
22	10x10	—4"	—	7x5	0x0	0x0	0x0	—	0x0	0x0			
1	10x8	—6"	—	7x5	3x3	0x0	0x0	25x陽性	0x0	0x0			
3	10x6	—6"	—	0x0	5x4	0x0	0x0	—	0x0	0x0			
10	10x9	200x	6"	—	—	—	—	—	0x0	0x0			
36	10x9	400x	6"	—	—	—	—	—	0x0	0x0			
2	10x8	—2"	—	8x6	3x3	0x0	2x2	25x陽性	0x0	0x0			
4	10x8	—2"	—	9x8	2x2	0x0	0x0	—	0x0	0x0			
5	10x9	—4"	—	0x0	0x0	0x0	0x0	—	0x0	0x0			
6	10x9	—6"	—	0x0	0x0	5x5	0x0	—	0x0	0x0			

第13表 人KPS感作家兎に誘発注射を行つた例の線溶現象及び血清C.P.P作用

家兎番号	KPS感作	抗体価	KPS誘発注射量	線溶現象判定	血清C.P.P作用							判定	生理的血液	
					10x	25x	50x	100x	判定	1	2		1	2
15	10x9	—4E	300mg	—	9x8	6x5	4x4	0x0	50x陽性	0x0	0x0			
16	10x9	—6"	300"	—	9x8	9x3	8x9	0x0	50x"	0x0	0x0			
17	10x15	400x	8"	—	5x5	11x11	2x2	0x0	25x"	0x0	0x0			
18	10x15	—8"	200"	—	0x0	0x0	0x0	8x8	—	0x0	0x0			
21	10x10	—6"	300"	—	0x0	0x0	0x0	0x0	—	0x0	0x0			
22	10x10	—4"	280"	—	14x14	6x6	10x9	6x5	100x陽性	0x0	0x0			
1	10x8	—6"	80"	—	11x11	11x11	9x8	3x4	100x"	0x0	0x0			
3	10x6	—6"	120"	—	7x8	2x3	4x4	0x0	50x"	0x0	0x0			
10	10x9	200x	6"	—	4x5	6x8	5x4	8x8	100x"	0x0	0x0			
36	10x9	400x	6"	—	6x5	7x6	0x0	2x3	25x"	0x0	0x0			

法は前述の通りである。

第2項 実験成績

1. 非妊家兎に於ける線溶現象及び血清C.P.P作用

無処置非妊家兎20例（第8表）では線溶現象は総べて陰性であつた。血清C.P.P作用は100×稀釈陽性1例、25×稀釈陽性2例で即ち25×稀釈以上の陽性率は15.0%である。

2. 妊娠家兎の線溶現象及び血清C.P.P作用

妊娠家兎6例（第9表）の線溶現象は総べて陰性であつた。血清C.P.P作用は25×稀釈陽性が1例（16.7%）であつた。

3. 妊娠家兎にKPSを注射した例

線溶現象と血清C.P.P作用が陰性であつた妊娠家兎にKPS 100mgを2例に、人KPS 100mgを1例に夫々耳静脈から注射したが、線溶現象は総べて陰性で血清C.P.P作用も発現しなかつた。

4. 非妊家兎に耳静脈及び椎骨動脈からKPSを注射した例

注射前に線溶現象及び血清C.P.P作用を検査し（第8表）、その非妊家兎に耳静脈（3例）及び椎骨動脈（3例）から前者では2000~300mg、後者では80~100mgの人KPSを注射した（第11表）。線溶現象は総べて陰性であつた。耳静脈注射例の血清C.P.P作用は全例陰性であつたが、椎骨動脈注射例ではKPS注射後No. 8, No. 23の2例に血清C.P.P作用が25×稀釈陽性を示した。

5. 人KPS感作家兎の線溶現象及び血清C.P.P作用

KPS感作前に線溶現象及び血清C.P.P作用を検査した後（第8表）、14例の家兎を人KPSで感作した（第12表）。感作前の血清C.P.P作用の検査は日時の関係上同一兎で行うことが出来ず、やむなく他の兎を使用した。14例の感作家兎では線溶現象は総べて陰性であつた。血清C.P.P作用は50×稀釈陽性2例、25×稀釈陽性2例で即ち25×稀釈以上の陽性率は28.6%で非妊未処置家兎に比し稍々高率である。

6. 人KPS感作家兎に誘発注射を行つた例

人KPS感作家兎14例のうち10例（6例は耳静脈、4例は椎骨動脈）に人KPSの誘発注射を行つた。感作後及び人KPS誘発注射後の血清C.P.P作用の検査には同一兎を使用した。誘発注射を行つた10例についてみると、線溶現象は1例、+3例で陽性率は40.0%である。血清C.P.P作用は100×稀釈陽性3例、50×稀釈陽性3例、25×稀釈陽性2例で即ち25×稀釈以上の陽性率80.0%である。各症例別に感作後及び誘発注射後の血清C.P.P作用の成績を比較すると（第8表、第13表）、No. 15, 16では夫々50×稀釈陽性で変化なく、No. 17, 31は陰性から25×稀釈陽性となり、No. 3は陰性から50×稀釈陽性、No. 22, 10は陰性から100×稀釈陽性、No. 1は25×稀釈陽性から100×稀釈陽性となつた。

第3節 小括及び考按

一旦凝固した血液が或る条件下に再び溶解する現象は

古くから知られ、Dastre⁵⁰⁾ は此の現象を初めて線維素溶解現象と名づけた。爾来広汎な研究が行われ、最近に至りアレルギーや炎症と線溶現象との関係が注目され、血清C P P作用との関係も報告されている。産科領域に於ける線溶現象の研究は比較的少く、Weiner⁵¹⁾、Greenwaltが胎盤早期剥離に於いて線溶現象の発現を認めて以来注目されるに至った。

一般に健康人では線溶現象は認められず、私は20例中僅かに1例に軽度の陽性例をみたに過ぎず、Tagnon⁵²⁾、Macfarlane⁵³⁾、Willson & Munnell⁵⁴⁾、Smith & Smith⁵⁵⁾、畔柳²³⁾²⁴⁾、上村²⁷⁾、杉崎⁵⁶⁾等も同様の結果を発表している。正常妊婦の16例中2例に軽度の陽性例を認めたが、妊娠時に線溶酵素の活性化が起ることは佐藤⁵⁸⁾、杉崎⁵⁹⁾等により発表され、Stress 或は副腎皮質ホルモンによつて起ると考えている者もあるが、その原因は尚不明であり、Macfarlane⁵³⁾、Willson & Munnell⁵⁴⁾、Smith & Smith⁵⁵⁾、山本⁵⁹⁾等是否定的見解を述べている。

Smith G⁶⁰⁾ は線溶酵素の活性化が妊娠中毒症の1つの原因ではないかと推測し、人体内に自然に存する抗Plasmin物質を採取して、患者に注射しこれを治癒せしめたと報告している。Smith & Smith⁵⁵⁾による妊娠中毒症患者7例中線溶現象が全例陽性だといふ、Willson & Munnell⁵⁴⁾ は子癇前症10例は何れも一定のfibrinolysisを示し、妊娠腎30例中16例が陽性を呈したと報じ、Macfarlane⁵³⁾、佐藤⁵⁸⁾、山田²⁹⁾も同様成績を認めている。この陽性原因について杉崎⁵⁶⁾は、妊娠に加えて更に肝障害や高血圧が影響して起り、子癇ではまた激烈なStressの為に活性化が上昇すると述べている。山本⁵⁹⁾は否定的見解を発表したが、Macfarlane & Biggsのいう如く実験法の相違によるものであらうと報じている。私は密接な関係があるとされている毛細血管抵抗との関係について観察した。非妊婦、正常妊婦では両者間に必ずしも平行傾向を認め得なかつたが、毛細血管抵抗200mm Hgを界にして比較すると、200mm Hg以下のものに線溶現象の陽性率が高度であつた。更に中毒症患者では毛細血管抵抗の減弱を示す者が多く、線溶現象の陽性率も高いことから、此の両者間には関係があるものと考え、Tagnon⁵²⁾ は線溶現象発現時の共通因子はPeripheral vascular failureであると強調し、畔柳²³⁾²⁴⁾、村上、上村²⁷⁾、山田²⁹⁾、杉崎⁵⁷⁾等も線溶現象発現時には毛細血管抵抗値の低下乃至はRumpel-Leede現象が発現し易いと報告している。

次に血清C P P作用は非妊婦6例中25×稀釈の軽度陽

性が1例のみであつたが、正常妊婦では25×稀釈以上陽性が46.7%、妊娠中毒症患者では100×稀釈以上陽性が80.0%の高率であつた。此の実験方法はMenkin⁴⁶⁾が炎症性渗出物から毛細血管の透過性を亢進させるLeukotaxinの検査に用いたものであるが、Menkin⁴⁶⁾、町口⁶¹⁾によればLeukotaxine様物質は非働化血清中には存在しないとされ、又一般に正常血清は毛細血管の透過性を亢進させないものと認められ、畔柳²³⁾²⁴⁾によつても明らかにされている。九嶋⁸⁾は正常妊婦血清では25×稀釈で75%陽性、中毒症患者血清では50×稀釈で88%陽性で、中毒症患者では明らかに毛細血管透過性の亢進が認められたと報じ、私の実験結果もこれと略々一致している。線溶現象と血清C P P作用との間には必ずしも平行傾向を認め得なかつたが、妊娠中毒症患者では線溶現象の陽性のものに血清C P P作用の強陽性例が幾分多くみられた。

他方Feldberg¹⁹⁾、Rocha e Silva²⁰⁾、Brenfenbrenner²¹⁾Ungar²²⁾、岡本、畔柳²³⁾²⁴⁾、北村²⁵⁾等によりアレルギーと線溶酵素との間には密接な関係があることが提唱され、上村²⁷⁾、塩川²⁸⁾、山田²⁹⁾等もアレルギー性疾患に線溶現象が容易に発現することを認め、畔柳²³⁾²⁴⁾、北村²⁵⁾は線溶現象と血清C P P作用間には平行関係があると報じ、畔柳²³⁾²⁴⁾、米田⁶²⁾、藤村⁶³⁾はArthus現象及びShwartzman現象時にも両現象が発現すると述べている。木村、中村²⁶⁾によればアレルギーの際の線溶現象及び血清C P P作用は膠質解離発作(Colloidoclasia)、血液解離発作(Hemoclasia)の一現象として現れると云う。

加来教授¹⁾は妊娠中毒症のアレルギー説を唱えているに鑑み、人胎盤K P Sを以つてする実験的妊娠中毒症の際にも此の両現象が高度に発現するか否かについて実験してみた。

線溶現象についてみると、非妊家兎、妊娠家兎及び非妊家兎に人K P Sを注射した群では線溶現象は総べて陰性であつた。また妊娠家兎にK P Sを注射した群及び人K P S感作群でも線溶現象を認め得なかつた。併し乍ら感作家兎に誘発注射を行つた家兎10例中4例には線溶現象が発現した。

血清C P P作用についてみると、非妊家兎、感作家兎及び感作家兎にK P Sを誘発注射した群の25×稀釈以上の陽性率は夫々15.0%、28.6%、80.0%であつた。即ちK P Sを抗原として抗原抗体反応を起させた実験的妊娠中毒症家兎では線溶現象が認められ、血清C P P作用が発現した。耳静脈から誘発注射した群では、症例によ

つては誘発注射後に必ずしも反応が増強せず、線溶現象も必発ではなかった。これは1つにはKPS誘発注射による症状が実験的アナフィラキシーにみる程強い症状を起さなかつた事にもよると思う。椎骨動脈から誘発注射した群では血清CPP作用の陽性率が高度であつた。未処置非妊家兎に椎骨動脈からKPSを注射した対照例にも25×稀釈の軽度陽性例があつたが、これに較べても前者では反応が遙かに強度であつた。椎骨動脈からのKPS再注入による間脳域の病理組織学的変化やそれに伴う自律神経機能の変化については既に教室の西村⁴⁸⁾、吉田⁴⁹⁾の報告があるが、椎骨動脈からKPSを再注射した場合、之等の変化も加わつて線溶現象及び血清CPP作用が稍々強く発現するのではないかと考えられる。

第4章 総括並びに結論

妊娠中毒症の病態生理のうち、血管の挛縮性変化と共に重要な毛細血管透過性についてPVP排泄試験、血清CPP作用及び線溶現象の面から実験した。正常妊婦のPVP尿中排泄率は高く、産褥には漸次正常者の値に近づくに反して、妊娠中毒症患者では妊娠時、排泄は遅延し、産褥では却つて妊娠時より促進し、正常褥婦よりも高値を示す。しかも血中濃度が著しく高くないことを併せ考えると、妊娠中毒症患者では全身の毛細血管の透過性亢進のため、注入PVPは一部組織内にも移行する為に腎からの排泄が減少するが、産褥時には全身毛細血管の透過性が漸次正常化するに従つてPVPが主として尿中に排泄されるためではないかと考えられる。

妊娠中毒症患者では正常妊婦に比し、血清CPP作用及び線溶現象が明らかに高率に認められた。人胎盤KPSを以つてする実験的妊娠中毒症、家兎のうち殊にKPS誘発注射群に線溶現象及び血清CPP作用が多く発現した。以上の事実から妊娠中毒症時にみる毛細血管の透過性亢進には血行障碍によるアチドーシス、乳酸の増加等と共にアレルギー性機序、殊にKPSによるアレルギーが関与するとも考えられる。

稿を終るに臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師加来教授に衷心より謝意を捧げると共に御協力を戴いた教室員各位に感謝致します。

(尚、本論文の要旨は第32回熊本医学会総会で発表した。)

参考文献

- 1) 加来：日産婦誌，4：4, 301, 昭27。—2) 安武：日産婦誌，9：8, 67, 昭32。—3) 柚原：日産婦誌，6：8, 863, 昭29。—4) 加来：最新医学，13：1, 114,

- 昭33。—5) Zangemeister: Ztschr. f. Geb. & Gyn., 78: 325, 1916。—6) Albers: Leipzig. G. Thieme., 193, 1939。—7) 中井：妊娠中毒症の診断と治療，昭18。—8) 九嶋：日産婦誌，7：2, 84, 昭30。—9) Morawitz & Denecke: München. Med. Wchnschr., 65: 659, 1921。—10) Runge: Arch. f. Gyn., 126: 45, 1925。—11) Micale & Bozzo: Boll. Soc. ital. biol. ser., 20: 673, 1944。—12) Sozontagh: Gynaecologia, 127: 240, 1949。—13) Parviainen: Ann. Chir. & Gyn. Fenniae., 40: 4, 228, 1951。—14) Herold u. Braütigam: Arch. Gynäk., 187: 1, 83, 1955。—15) 森山：日産婦誌，10：5, 103, 昭33。—16) Dieckmann: The Toxemias of Pregnancy, Second Edition, St. Louis: C.V. Mosby Company, 1952。—17) Mc Lennan: Am. J. Obst. & Gynec., 46: 63, 1943。—18) 森田：日産婦誌，10：13, 49, 昭33。—19) Feldberg: Am. Rev. Physiol., 3: 671, 1941。—20) Rocha e Silva: Proc. Soc. exp. biol. & Med., 61: 376, 1946。—21) Brenfenbrenner: Ann. Allergy, 2: 472, 1944。—22) Ungar: J. Exp. Med., 90: 39, 1949。—23) 畔柳：日新医学，38：12, 684, 昭26。—24) 畔柳：線維素溶解酵素，昭29。医学書院，東京。—25) 北村：アレルギー，5：1, 1, 昭31。—26) 中村：アレルギー，5：1, 1, 昭31。—27) 上村：熊本医学会雑誌，31：9, 1, 昭32。—28) 塩川：日本血液学会雑誌，14：4, 252, 昭26。—29) 山田：三重医学，1：3～4, 259, 昭32。—30) Levy & Fergus: Analyt. Chemistry, 25: 1408, 1953。—31) 秋葉：日産婦誌，8：9, 75, 昭31。—32) Denecke: Hinselmann "Die Eklampsie" Bonn, 1924. F. Cohen. 339。—33) Dieckmann: Am. J. Obst. & Gynec., 57: 711, 1949。—34) Burger: Z. Geburtsh., 135: 2, 182, 1951。—35) Nukkerjee: J. Indian. M.J., 20: 11, 389, 1951。—36) 森山：産婦の世界，5：2, 111, 昭28。—37) Bennhold: Dtsch. Med. Wschr., 76: 47, 1951。—38) Schubert: Dtsch. Med. Wschr., 76: 1487, 1951。—39) Hecht: Münch. Med. Wschr., 90: 11, 1943。—40) Weese: Dtsch. Med. Wschr., 75: 1447, 1950。—41) Ammon: Med. Wschr., 3: 16, 1949。—42) Scholtan: Makromol. Chemie., 7: 209, 1952。—43) Rost: Zbl. f. Gynäk., 10: 78, 369, 1956。—44) 鈴木：体質医学研究所報告，6：2, 166, 昭30。—45) Macfarlane: Lancet, 2: 862, 1946。—46) Menkin: "Dynamics of Inflammation" Mac Millan Co., New York, 1940。—47) 松本：日産婦誌，6：1031, 昭26。—48) 西村：日産婦誌，11：1, 81, 昭34。—49) 吉田：日産婦誌，11：5, 533, 昭34。—50) Dastre: Arch. Physiol. norm. et path., 6: 464, 1894。—51) Weiner et al.: Am. J. Obst. & Gynec., 60: 379, 1950。—52) Tagnon: Am. J.M. So., 211: 88, 1946。—53) Macfarlane: Lancet, 251: 862, 1946。—54) Willson & Munnell: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 62: 277, 1946。—55) Smith & Smith: Science, 102: 253, 1945。—56) 杉崎：産婦の世界，10：2, 67, 1958。—57) 杉崎：産婦の世界，10：2, 105, 1958。—58) 佐藤：イブシロン文獻集，1, 昭30。—59) 山本：東京医大誌，15：3, 115, 昭32。—60) Smith: Am. J. Obst. & Gynec., 54: 212: 1947。—61) 町口：医学と生物学，5：275, 466, 1944。—62) 米田：神戸医大紀要，9：3, 130, 1957。—63) 藤村：神戸医大紀要，9：3, 113, 1957。—64) 加来：産科学正常編，昭28，産科学異常編，昭30。南山堂，東京。(特別掲載 No. 1023 昭34・4・17受付)