

赤血球胎盤通過に関する血清学的研究

Serological Studies on the Transplacental
Transfer of Erythrocytes

岩手医科大学法医学教室（指導 黒川広重教授）

盛岡赤十字病院産婦人科（部長 菊池俊雄）

松 田 勲 Isao MATSUDA

I. 緒 言

胎盤は母と胎児との間にあつて物質交換に重要な役割を果しているが、絨毛間腔を流れる母体血と絨毛内の胎児血とは、各1層のシンチチウム細胞とラングハンス細胞とからなる絨毛壁を隔て、単に相接するのみでその間には、決して直接の交流はないというのが従来信ぜられて来た定説である。ところが1940年 Landsteiner & Wiener により Rh 因子が発見され、又 Levine et al.¹⁾ が胎児赤芽球症は Rh 因子により惹起されることを明らかにし、1944年 Halbrecht²⁾ が ABO 式血液型不適合による早発性新生児黄疸を発表し、その後 ABO 式或は Rh 式血液型不適合に関する研究が盛んとなり、症例報告が相次いで現われるようになったため、赤血球の胎盤通過性が重要な問題となつて来た。

胎児赤芽球症は、母体血と不適合な胎児血球が胎盤を経て母体内に移行して抗原性を発揮し、その際母体内に産生された抗体が逆に胎盤を通過して胎児側に移行し、その体内で抗原抗体反応が起り胎児血球の凝集或は溶血を来たすことによると云われている。しかし Rh 抗原は、一般に赤血球基質内のみに存在し血液の液性成分中には存在しないと云われているので (Wiener 1956)³⁾、胎児の赤血球が胎盤を通過するか否かが本疾患の成立機序を解明するために問題となつて来たのである。

赤血球の胎盤通過性は種々の観点から研究された。即ち Javert⁴⁾、Bickenbach⁵⁾、Kline⁶⁾ 等の胎盤、胎盤内血腫或は胎盤後血腫を組織学的に検索して、胎児血行と絨毛間腔との連絡を証明し、又血腫内に有核赤血球を証明して母児両血液の交流を認めている。Mengert⁷⁾、Hendestedt⁸⁾ 等は鎌状赤血球症或は橢円赤血球症患者の血液を妊婦に注射し、胎児側に該血球を証明して赤血球の胎盤通過性を立証した。岩井⁹⁾ は胎児赤血球のマラリア原虫を検索して原虫寄生赤血球の胎児への移行を認めている。

近時放射性同位元素標識赤血球による実験が行われており、Naeslund and Nylin¹⁰⁾ 等は P^{32} を用いてその通過性を発表し、その後同位元素標識赤血球を利用したものに Mittelstrass (P^{32})¹¹⁾、Mengert (Fe^{59})⁷⁾、小野 (P^{32})¹²⁾、小泉 (Fe^{59} , Cr^{61})¹³⁾、田中 (P^{32} , Fe^{59})¹⁴⁾ 等がある。

Bromberg¹⁵⁾¹⁶⁾、Rücknagel¹⁷⁾、Wiener¹⁸⁾、Connor et al.¹⁹⁾、Chown²⁰⁾、Borum et al.²¹⁾、Creger²²⁾、細井²³⁾ 等は分別凝集 (Differential agglutination)、アルカリ変性法、抗 HbF 血清による沈降反応又は分別凝集と沈降反応との併用法により、母体血或は胎盤後血腫中に胎児血球又は胎児型 HbF を証明して赤血球の胎盤通過性を認めている。

最近、Zipursky et al.²⁴⁾ は Acid phosphate buffer で処理した血液塗抹標本では成人血球は陰影として認められるが胎児血球はピンク色に染色された正常像を呈するという性質を利用して、分娩後の母血中に胎児赤血球を検出することが出来たと報告している。

以上の如く赤血球の胎盤通過性に関しては各方面より研究され、ほぼ確実と考えられるが決定的でない。

著者は分別凝集法と HbF 沈降反応を組合せた細井の所謂併用法を用いて本問題を系統的に検討し若干の知見を得たので報告する。

II. 実験方法並びに実験材料

両親の血液型組合せ (ABO 式並びに MN 式) から胎内の児血液型を推定し、これが母の血液型と異なる場合のみを選び妊娠中期、後期及び分娩前・後の各期に母体血を定期的に採取し、血球を適應する凝集素血清で処理して混在を予想される胎児赤血球を凝集塊または非凝集血球として分離凝集し、これが果して胎児に由来する可否かを、特異的 HbF 抗血清による沈降反応により確認しておき、他方では分娩後児の血液型を決定し、これが先に推定したものと一致していれば実験成績に取り入

れ、然らざる場合は対照とした。

分娩直前及び人工妊娠中絶術の場合は児の血液型が速かに判明するから、予め分娩前又は術前に母体血を採取しておき、胎児娩出後児の血液型が判明し次第母児異型の場合のみを選んで母体血の検査を行い得る便益があるが、その他の場合には推定された血液型の下に検査を進めねばならぬという不便があった。

1. 被検母体血：

盛岡赤十字病院産婦人科で取扱った妊娠後半期の外来患者並びに入院患者80例、自然流産せる患者14例及び人工妊娠中絶術を施した患者30例を検査の対象として母体血5～10ccをクエン酸ソーダ液を入れた注射器に採り胎児赤血球に対する検索を行った。

2. 分別凝集に適する血液型組合せ：

分別凝集法は母子の血液型の異なるときにのみ母子血球の分離に利用し得る。分別凝集に適する母子血液型組合せは第1表に示す如くであるが、組合Ⅰにおいては児血球を凝集塊として分離蒐集し、組合Ⅱにおいては母血球を凝集せしめ児血球は非凝集血球として分離し得る。

※印を付した組合せは血液型不適合であるから、従来の説によれば、混入児血球が母血中で破壊せられ証明が不可能になると云われているが、人工的母児血球混合液についての検査には不適合は全然考慮する必要はない。

第1表 分別凝集に適する血液型組合せ

組合せ	Ⅰ	組合せ	Ⅱ
母 × 子		母 × 子	
O × A※		A × O	
O × B※		A × B※	
A × B※		B × O	
A × A B※		B × A※	
B × A※		A B × A	
B × A B※		A B × B	
M × MN		MN × M	
N × MN		MN × N	

3. 分別凝集に用いる凝集素血清の選擇：

分別凝集をA B O式によつて行ふか、M N式によつて行ふかは母子血液型組合せに應じて各自の好むところに従えばよい訳であるが、次の如き場合にはM N式によるのが得策である。例えば父がB M型、母がO N型のときは、生れ得る子の血液型はA B O式ではO型かB型であるが、M N式ではM N型1つであるから、この場合は抗M血清で胎児血球を凝集塊として分離蒐集するのが最も

確実である。A B O式によるとすれば、子がO型なれば母と同型となり分別凝集は不可能であり、子がB型であれば抗B血清で胎児血球を凝集塊として分離蒐集することが可能であるが、B型であるかO型であるかは分娩後でなければ確定はしない。

また次の如き場合も起る。例えば父がO M型、母がA B M N型の組合せでは、生れ得る子の血液型はAかBであるが、その確率は共に50%であるから、児の血液型推定の誤りによる失敗を避けるために母体血10ccを採取し、5cc宛を使用して抗A血清と抗B血清による分別凝集を各別に行えば何れか一方が適中することになる。

4. 分別凝集法

a) 児血球を凝集塊として分離蒐集する場合：

例えば母がN型、児の推定血液型がM N型の場合につき述べると、先ずクエン酸ソーダ加母体血5ccを50cc容の遠沈管にとり、生理的食塩水を加えて3000r.p.m. 10分間遠沈し、上清を除き抗M血清40ccを加えて約5%血球浮游液となしよく混和し、数時間ないし1夜室温に放置した後、約1000r.p.m. 1分間遠沈すると児血球は凝集塊として管底に沈み、母血球の大部分は上層液に浮游しているからこれを捨てる。管底の血球には生理的食塩水を加え軽く混和し約1000r.p.m. 1分間遠沈し沈澱のみを集める。以下この操作を約10回繰返すと少量の凝集塊が得られる。その胎児性(fetal origin)を次に述べる HbF沈降反應により確定する。

b) 児血球と非凝集血球として分離する場合：

例えば母がA型、児の推定血液型がO型の場合につき述べると、母体血を50cc容の遠沈管にとり、a)の場合と同様に処理して血球を集め、抗A血清を40cc加えてよく混じ数時間ないし一夜室温に放置し、母血球を凝集せしめ児血球を非凝集血球として分離する。即ち、上記の沈澱管の内容を攪拌し約1000r.p.m. 1分間遠沈し管底の凝集塊はそのまゝにして上層液のみを他の沈澱管に移す。沈澱した凝集血球には生理的食塩水40ccを加え攪拌し、再び1000r.p.m. 1分間遠沈し、浮游血球を含む上層液を先に採取したものと合併し、これを3000r.p.m. 5分間遠沈して透明な上層液を捨て、管底の血球沈澱に先に加えた抗A血清を5～10cc加えて混和し約1時間放置し生理的食塩水を加え攪拌し1000r.p.m. 10分間遠沈し浮游血球を含む上層液を他の沈澱管に移し、これを3000r.p.m. 5分間遠沈し透明な上層液を捨て生理的食塩水を加えて攪拌し軽く遠沈し(1000r.p.m. 1分間)、浮游血球を含む上層液を分取し、これを強く遠沈する(3000r.p.m. 5分

間).この操作を更に数回繰り返して極く少量の非凝集血球のみを分離蒐集する。

5. 蒐集血球の胎児性決定:

分別凝集による上記凝集血球は胎児血球であるとは限らない。母血球であるかも知れない。これが胎児血球であることを確認するには HbF 沈降反応によるのが最も簡単で、しかも確実である。それには蒐集血球を小試験管に移し、交互に凍結加温して完全に溶血せしめ、生理的食塩水で稀釋して少くとも1000倍 Hb 液となし、必要あれば遠沈して透明液となし、特異的 HbF 抗血清による沈降反応を検する。沈降反応は専ら Ascoli 氏法により層間反応を検し、反応の強さは次の記号によつた。

冊 5分以内に反応陽性のもの

冊 15 "

冊 30 "

十 60 "

— 60分で反応の現われないもの

6. HbF 抗血清の作成

山本²⁵⁾に従いアルカリ変性臍帯血 Hb (純 HbF) 及び未変性臍帯血 Hb を免疫原として家兎を免疫して得た抗血清は、先ず Ascoli 氏法により層間反応を検して沈降素價、沈降素量を測定し、次にこれを HbA で吸収し HbA 抗体を完全に除去したものの沈降素價、沈降素量を測定した。これを表わすには、例えば沈降素價 64000, 沈降素量16のときは、64000・16と並記した。実験には常に検定済の吸収抗血清を使用した。第2表は使用抗血清の沈降素價・沈降素量を一括表示したものである。

第2表 HbF抗血清の吸収前後における沈降素價・沈降素量

抗血清	反应用抗原	吸 収 試 験			
		吸 収 前		HbAによる吸収後	
No. 8	HbF	64000	8	32000	8
	HbA	32000	1	0	
No. 11	HbF	64000	8	16000	8
	HbA	32000	1	0	
No. 67	HbF	256000	32	32000	16
	HbA	64000	8	0	
No. 69	HbF	200000	20	100000	10
	HbA	20000	5	0	
No. 74	HbF	200000	20	100000	10
	HbA	20000	16	0	
No. 101	HbF	128000	32	64000	16
	HbA	64000	8	0	

7. 凝集素血清の調製

a) 抗A並びに抗B血清

A型並びにB型成人より採血、血清を分離し、これに1/10量の5%石炭酸を加えて氷室に保存し、使用に際し凝集素價の大小により2~4倍に稀釋した。

b) 抗M並びに抗N血清

これは専ら細井照彦²⁶⁾の方法により作成したものを、その凝集素價の大小に従い2~4倍に稀釋して使用した。

III. 実験成績

1) 予備実験

成人血に少量の臍帯血を混入し、その証明可能な最少量を実験的に測定し次の如き結果を得た。

a) 胎児血球を非凝集血球として分離証明する場合

A型成人血球及びO型臍帯血球を、夫々生理的食塩水で1回洗滌して5%血球浮游液を作り、総血球量に対し臍帯血球が10%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 0.01%, 0.005%, の割合に含まれるように兩浮游液を混合し、その5ccを遠沈して上清を捨て4倍に稀釋した抗A血清40ccを加え上記の方法でO型臍帯血球を非凝集血球として分離蒐集し、これから溶解液を作り、抗HbF血清を用いて沈降反応を検し第3表に示す如き結果を得た。即ち、臍帯血球を非凝集血球として分離証明するには、臍帯血球が総血球量の0.01%含まれていればこれが可能である。

b) 胎児血球を凝集塊として分離証明する場合

前項と同じくBM型成人血球及びBMN型臍帯血球を、夫々生理的食塩水で1回洗滌して5%血球浮游液を作り、臍帯血球が総血球量の夫々10%, 1%, 0.5%,

第3表 分離証明の可能な最少血球混入量

混合血球浮游液中の臍帯血球混入率 %		HbF 沈降反応	
		非凝集血球として分離蒐集	凝集血球として分離蒐集
対照	10	冊	冊
	1	冊	冊
	0.5	冊	冊
	0.1	冊	冊
	0.05	冊	冊
	0.01	冊	冊
	0.005	冊	冊
	0.001	冊	冊
対照	HbF (1:1000)	冊	冊
	HbA (1:1000)	冊	冊
	NaCl (0.85%)	冊	冊

0.1%, 0.05%, 0.01%, 0.005%, になるように兩液を混合し, その上清を除き, 抗N血清40ccを加え上記の方法で臍帶血球を凝集塊として分離蒐集し, この溶解液について抗 HbF 血清による沈降反應を検し第3表に示す如き結果を得た. 即ち, 臍帶血球が総血球量の0.05%混

第4表 a 推定児血型と新生児血型とが一致し, 母血中には児血球が証明されなかつた例
(正常妊娠・分娩例)

被検査者No.	年令	産	血 型	推定児血型	抗血清	蒐集方法	児血型	検査時 妊 娠 週 日	Hb沈降 反 應	新生児 の性及 び体重 g
父	母									
1	26	0	O M	AB MN	A または B	抗B または 抗A	O MN	27.2 30.2 34.3 分晩前8時間 38.6	— — — —	♂ 2800
5	34	0	AB MN	O M	MN	抗N	O MN	26.5 31.2 35.4 分晩前8時間 39.6	— — — —	♂ 2980
7	24	2	B M	AB N	MN	抗M	A MN	30.5 35.5 分晩前8時間 39.2	— — — —	♀ 2870
15	30	2	B N	O MN	N	抗M	O N	29.4 34.0 分晩前4時間 38.3	— — — —	♀ 2730
17	27	0	O M	A MN	M	抗N	O M	34.2 35.5 — —	— — — —	♂ 2730
21	25	0	O MN	O M	MN	抗N	O MN	29.2 31.1 分晩前4時間 39.3	— — — —	♂ 2800
23	32	3	A N	O M	MN	抗N	O MN	30.2 34.4 分晩前2時間 41.3	— — — —	♀ 3120
※36	31	2	A N	O MN	N	抗M	O N	32.1 分晩前30分 39.4	— — — —	♀ 2800
※41	24	0	AB M	O N	MN	抗M	A MN	22.5 30.3 37.5 分晩前2時間 40.5	— — — —	♀ 2930
42	27	1	O MN	A M	O	抗A	O M	35.1 38.5 分晩前2時間 41.2	— — — —	♂ 3000
※47	27	1	A MN	O M	A	抗A	A M	29.5 35.0 分晩前7時間 39.1	— — — —	♀ 2450
56	23	0	O M	AB N	MN	抗M	B MN	27.1 34.0 分晩前9時間 40.0	— — — —	♀ 2900
59	26	1	B N	B MN	N	抗M	O N	31.2 36.5 分晩前8時間 40.2	— — — —	♀ 2770
※63	29	1	B MN	O MN	B	抗B	B N	30.4 36.4 分晩前5時間 39.6	— — — —	♀ 2870
76	23	1	O N	A M	MN	抗N	A MN	29.1 34.0 分晩前8時間 40.1	— — — —	♀ 2900

註 ※ 血液型不適合を示す
○ 非凝集血球として分離蒐集
: 凝集塊として分離蒐集

第4表 b 推定児血型と新生児血型とが一致し, 母血中には児血球が証明されなかつた例
(異常妊娠・分娩例)

被検査者No.	年令	産	血 型	推定児血型	抗血清	蒐集方法	児血型	検査時 妊 娠 週 日	Hb沈降 反 應	新生児 の性及 び体重 g	備 考
父	母										
※6	21	0	B M	O N	MN	抗M	B MN	30.2 34.2 分晩前13時間 41.0	— — — —	♀ 2830	早期破水
24	31	2	O M	AB MN	A または B	抗B または 抗A	O M	28.7 33.6 分晩前8時間 38.6	— — — —	♀ 2930	骨盤位娩出術 側切開
※28	28	1	A MN	O N	MN	抗M	A MN	31.2 34.3 分晩前9時間 40.5	— — — —	♂ 3000	妊娠中毒症 分娩遅延 鉗子
※29	26	2	B N	O N	B	抗B	B N	30.3 34.2 分晩前10時間 39.3	— — — —	♀ 2830	癒着胎盤 用手剥離
※30	29	2	A MN	B M	MN	抗N	AB MN	32.1 34.2 分晩前10時間 36.3	— — — —	♀ 2540	早期破水 早産
38	27	0	O MN	O M	MN	抗N	O MN	26.3 34.5 分晩前10時間 40.4	— — — —	♀ 2840	妊娠中毒症
39	23	1	A N	A MN	N	抗M	O N	28.3 31.1 分晩前10時間 39.5	— — — —	♀ 3260	分娩遅延 鉗子
44	23	0	O M	A N	MN	抗M	A MN	34.3 39.2 分晩前10時間 40.3	— — — —	♂ 2800	妊娠中毒症
※50	24	0	B M	O N	MN	抗M	B MN	30.4 33.1 分晩前10時間 40.1	— — — —	♀ 2700	妊娠中毒症
58	29	0	O M	A N	MN	抗M	O MN	35.6 42.0 分晩前10時間 42.2	— — — —	♂ 3370	分娩遅延 帝王切開
62	31	0	O MN	O M	MN	抗N	O MN	30.4 33.3 分晩前9時間 40.1	— — — —	♂ 3000	妊娠中毒症 胎死仮死切迫 鉗子分娩
73	22	0	O MN	O M	MN	抗N	A MN	27.4 32.6 分晩前9時間 40.3	— — — —	♀ 2940	妊娠中毒症
78	30	2	O N	A N	O	抗A	O N	30.1 35.5 分晩前4時間 41.2	— — — —	♂ 3200	癒着胎盤 用手剥離
82	28	1	A N	O M	MN	抗N	O MN	29.3 33.1 分晩前4時間 39.6	— — — —	♂ 3090	狭骨盤 帝王切開

註 ※ 血液型不適合を示す
○ 非凝集血球として分離蒐集
: 凝集塊として分離蒐集

入していればこれを証明することが出来る。

2) 臨床実験成績

i) 妊娠後半期及び分娩前・後における母体血中の胎児血球に対する検索

被検妊産婦80例中47例では, 児の推定血液型と新生児血液型とは一致したが, 33例では一致しなかつた. 血液型の推定が適中しない33例では母体血中に胎児血球が証明されたものは1例もない.

一般に, 児の血液型推定が誤つていれば, 母血中に児血球が混在すると否とに拘らず検査の結果は陰性になるのが普通である. 従つて検査の結果がすべて陰性であるのは当然と云わねばならない.

児血液型の推定が適中した47例中29例では妊娠後半期

昭和36年5月1日

松田

561-47

及び分娩前・後の何れの時期においても母血中に児血球の混在が証明されなかつた。この29例中15例では、その妊娠及び分娩経過は正常であり、残り14例では、その妊娠、分娩経過において妊娠中毒症、早期破水、骨盤位、狭骨盤、癒着胎盤、分娩遷延及び胎児假死切迫等の何等かの産科的異常を認め、夫々の適應により鉗子分娩3例、胎盤用手剥離術2例及び帝王切開術が1例あつた。これら29例につき、父母の血液型、児の推定血液型、新生児血液型、児血球の分離蒐集法、検査時の在胎期間及び妊娠、分娩経過を一括表示すれば第4表(a, b)の如くである。

児の血液型推定が適中した47例中18例では、母体血中に児血球の混在が証明された。即ち、これ等18例中7例では分娩直後にのみ検査の結果が陽性であつた。これら7例中3例ではその妊娠、分娩経過は正常であり、他の4例では分娩遷延及び癒着胎盤等により鉗子或は胎盤用手剥離等の産科的処置を施した。これらを第1群とし父母の血液型、児の推定血液型、児血球の分離蒐集法、新生児血液型、検査時の在胎期間等を一括して第5表に示した。

第5表 推定児血液型と新生児血液型とが一致し、母血中に児血球が分娩直後のみに証明された例(第1群)

被検者 No.	年 令	産	血 型		推定 児血液型	抗 血 清	蒐 集 方 法	児 血 型	検 査 時 妊 娠 週 日	Hb 濃 度 反 応	新生児 の性 及 体 重 g	備 考
			父	母								
4	23	0	A MN	O M	MN	抗N	+	O MN	29.5 32.1 35.4 分娩前0時間 40.5	— — — +++	♀ 3100	癒着胎盤 用手剥離
10	29	1	B M	AB N	MN	抗M	+	B MN	28.4 31.5 39.3 分娩前29時間 39.3	— — — +++	♀ 2700	分娩遷延 鉗子
13	34	3	O N	O MN	N	抗M	0	O O	32.3 36.1 40.3 分娩前32時間 40.3	— — — +++	♂ 3100	低位横定位 鉗子
18	28	0	A MN	A M	MN	抗N	+	A MN	32.2 29.0 22.1 分娩前12時間 22.1	— — — +++	♀ 3000	分娩遷延 癒着胎盤 鉗子・用手剥離
34	28	0	O M	AB M	A またはB	抗A または抗B	0	A M	29.3 31.5 40.4 分娩前12時間 40.4	— — — +++	♂ 3140	正 常
67	27	0	A M	O N	MN	抗M	+	O MN	28.5 34.1 39.2 分娩前28時間 39.2	— — — +++	♂ 2430	正 常
74	24	0	A MN	A M	MN	抗N	+	O O	29.0 34.1 38.2 分娩前7時間 38.2	— — — +++	♂ 3100	正 常

註 ○非凝集血球として分離蒐集
：凝集塊として分離蒐集

母体血中に児血球の混在が証明された18例中4例では分娩前・後において検査の結果は陽性であつた。これら4例中1例は、その妊娠及び分娩経過は正常であり、他の3例では正常位胎盤早期剥離、前置胎盤及び分娩遷延

のために何れも帝王切開術を施した。これらは第2群として父母の血液型、児の推定血液型、児血球の蒐集法、新生児血液型、検査時の在胎期間等を一括して第6表に示した。

第6表 推定児血液型と新生児血液型とが一致し、母血中に児血球を分娩前後に証明した例(第2群)

被検者 No.	年 令	産	血 型		推定 児血液型	抗 血 清	蒐 集 方 法	児 血 型	検 査 時 妊 娠 週 日	Hb 濃 度 反 応	新生児 の性 及 体 重 g	備 考
			父	母								
3	29	0	A N	AB M	MN	抗N	+	AB MN	28.1 31.0 36.4 分娩前4時間 41.1	— — — +++	♀ 2480	子痲症 胎盤早期剥離 帝王切開
32	24	0	A M	O MN	M	抗N	0	O M	26.3 32.5 40.2 分娩前2時間 40.2	— — — +++	♀ 2700	前置胎盤 帝王切開
35	27	0	B N	O M	MN	抗N	+	O MN	25.1 31.6 35.0 分娩前3時間 42.0	— — — +++	♂ 3490	反屈位 分娩遷延 帝王切開
43	26	0	O MN	AB MN	A またはB	抗B または抗A	0	B MN	21.4 30.2 36.5 分娩前1時間 39.5	— — — +++	♂ 3000	正 常

註 ○非凝集血球として分離蒐集
：凝集塊として分離蒐集

母血中に児血球の混在が証明された18例中7例では、妊娠後半期及び分娩前・後にわたり検査結果は連続的に或は間歇的に陽性であつた。これら7例中1例のみが妊娠及び分娩経過は正常であつたが、他の6例では早産、子宮内胎児死亡、分娩遷延、子痲、癒着胎盤等何等かの産科的異常を認め、夫々の適應によりブジー法1例、鉗

第7表 推定児血液型と新生児血液型とが一致し母血中に児血球が妊娠後半期及び分娩前・後にも証明された例(第3群)

被検者 No.	年 令	産	血 型		推定 児血液型	抗 血 清	蒐 集 方 法	児 血 型	検 査 時 妊 娠 週 日	Hb 濃 度 反 応	新生児 の性 及 体 重 g	備 考
			父	母								
16	23	0	AB N	B M	MN	抗N	+	B MN	27.5 31.2 40.6 分娩前16時間 40.6	++ ++ +++	♂ 3140	分娩遷延 鉗子
46	25	0	A N	AB M	MN	抗N	+	A MN	32.0 37.3 40.1 分娩前24時間 40.1	++ ++ +++	♂ 2370	子宮内胎児死 亡・ブジー
51	28	0	A N	B MN	N	抗M	0	O N	24.2 28.4 29.5 分娩前17時間 29.5	— — — +++	♀ 1600	早 産 流産6回
54	29	0	O M	O N	MN	抗M	+	O MN	28.5 33.2 40.3 分娩前1時間 40.3	++ ++ +++	♀ 2630	子 痲 帝王切開
64	32	0	O MN	O N	MN	抗M	+	O MN	34.5 39.2 41.2 分娩前3時間 41.2	++ ++ +++	♀ 2500	子宮頸部胎腫 分娩遷延 帝王切開
65	33	0	O M	O MN	M	抗N	0	O M	29.2 34.6 40.1 分娩前22時間 40.1	++ ++ +++	♀ 2630	心臓病 癒着胎盤 用手剥離
81	22	0	O MN	AB M	MN	抗N	+	A MN	28.5 32.1 38.5 分娩前9時間 38.5	++ ++ —	♀ 2800	正 常

註 ○非凝集血球として分離蒐集
：凝集塊として分離蒐集

子分娩1例，胎盤用手剝離術1例，帝王切開術1例があった。これらを第3群として一括して第7表に示した。

ii) 流産前・後における母体血中の児血球に対する検索

流産せる患者14例中児の血液型推定の適中しなかつた8例では検査の結果は凡て陰性であった。

児の血液型推定が適中した6例中5例では流産前・後とも母血中に児血球の混在を証明することが出来ず，ただ1例(No. 11)のみに流産前・後ともこれが証明された。これ等6例につき父母の血液型，児の推定血液型，児の血液型，検査時の在胎期間等を一括表示すれば第8

第8表 流産前後に於ける母血中の児血球に対する検索（推定児血型と児血型とが一致した例）

被検者No.	年	産	血 型	推定児血型	抗血血清	蒐集方法	児血型	検査時 妊 娠 週・日	Hb沈降 反 応	備 考
3	26	0	A N	AB MN	抗B または 抗A	0 N	B N	17.2 20.2	—	妊娠5ヵ月，切迫流産 黄体ホルモン
4	30	3	B N	B MN	抗N	—	B MN	23.1 23.6	—	妊娠6ヵ月，切迫流産 黄体ホルモン
10	28	1	O MN	A N	抗M	—	O MN	17.6 18.5	—	妊娠7ヵ月，切迫流産
11	39	3	A N	A MN	抗M	0	O N	25.2 25.6	++	妊娠7ヵ月，切迫流産
※12	24	0	A N	B MN	抗N	—	AB MN	13.6 15.1	—	妊娠6ヵ月，切迫流産 黄体ホルモン
15	26	0	A M	O N	抗M	—	O MN	26.2 27.5	—	妊娠7ヵ月，切迫流産 黄体ホルモン

註 ※ 血液型不適合を示す

○ 非凝集血球として分離蒐集

： 凝集塊として分離蒐集

第9表 人工妊娠中絶術前後に於ける母血中の児血球に対する検索（児血球の証明されなかつた例）

被検者No.	年	産	血 型	抗血血清	蒐集方法	検査時 妊 娠 週・日	Hb沈降 反 応	被検者No.	年	産	血 型	抗血血清	蒐集方法	検査時 妊 娠 週・日	Hb沈降 反 応
1	38	4	AB N	A MN	抗M	23.1 23.2	—	16	18	0	O MN	O N	抗M	18.0 18.2	—
2	34	3	O MN	B N	抗M	15.6 15.7	—	17	34	4	B N	A MN	抗M	27.1 27.1	—
3	35	3	B MN	AB MN	抗A	16.2 16.4	—	19	19	0	O MN	O MN	抗N	27.7 19.6	—
4	24	0	O MN	A N	抗M	18.5 18.6	—	20	23	0	AB N	B N	抗A	19.3 20.0	—
6	29	3	O M	B MN	抗B	25.3 25.3	—	21	26	2	O N	B MN	抗M	22.5 22.6	—
7	21	0	A N	AB N	抗B	22.6 28.1	—	22	27	2	B N	AB N	抗A	22.1 22.3	—
8	19	0	O MN	O M	抗N	19.3 19.5	—	24	25	2	A MN	O M	抗N	17.2 17.4	—
9	21	0	A M	B MN	抗B	12.2 12.3	—	25	33	3	O N	O MN	抗M	21.2 21.3	—
10	25	0	A MN	AB N	抗M	17.8 18.0	—	26	33	5	A MN	B MN	抗A	19.3 19.4	—
12	30	4	O MN	AB N	抗M	21.2 21.2	—	28	28	3	O MN	O N	抗M	17.1 17.2	—
13	31	3	AB N	A MN	抗M	19.4 19.5	—	29	24	2	O MN	A N	抗A	17.1 17.2	—
15	33	3	A M	O MN	抗N	16.4 16.4	—								

註 ※ 血液型不適合を示す

○ 非凝集血球として分離蒐集

： 凝集塊として分離蒐集

表の如くである。

iii) 人工妊娠中絶術前・後における母血中の児血球に対する検索

児血液の比較的採取し易い妊娠中期の妊婦30例を選び，機械的薬物的併用法または腔式帝王切開術の施行前・後における母血中の児血球を検索した。即ち，30例中21例では検査の結果が凡て陰性であった。第9表はその成績を一括して表示したものである。

人工妊娠中絶術を施した30例中7例では母血中に児血球が証明された。それら7例中6例は，何れも中絶術後のみに検査の結果は陽性であり，1例(No. 27)は中絶術前・後とも陽性であった。第10表は検査成績を一括表示したものである。

第10表 人工妊娠中絶術前後に於ける母血中の児血球に対する検索（児血球の証明された例）

被検者No.	年	産	血 型	抗血血清	蒐集方法	検査時 妊 娠 週・日	Hb沈降 反 応	術 式
5	34	3	O N	O MN	抗M	27.5 27.5	—	腔式帝王切開
※11	32	3	O M	A MN	抗N	25.1 25.3	—	リパノール注入法 デリバリン投与
14	30	3	B MN	B MN	抗N	26.2 26.4	—	“
18	31	3	A MN	O M	抗N	20.4 20.5	—	腔式帝王切開
23	29	4	A N	A MN	抗M	27.6 28.0	—	リパノール注入法 デリバリン投与
27	34	5	B MN	O MN	抗B	27.5 27.6	++	“
30	32	6	A M	A MN	抗N	26.0 26.0	—	腔式帝王切開

註 ※ 血液型不適合を示す

○ 凝集血球として分離蒐集

： 凝集血球として分離蒐集

IV. 総括並びに考按

赤血球の胎盤通過に関してはすでに緒言で概説したが，近年更に Wiener¹⁸⁾を初め Chown²⁰⁾，Wickster²⁷⁾，O'Connor¹⁹⁾，Borum²¹⁾，Gunson²⁸⁾29)，Shiller³⁰⁾，Dunsford³¹⁾等により分娩時に経胎盤性失血による新生児の重症貧血の症例が相次いで報告され，これを Fetomaternal transfusion と呼び新しい概念が提唱されているが，かかる意味でも赤血球の胎盤通過性の問題は更に詳細に検討されるべきものと思われる。

その研究方法には胎盤の組織学的検索，有核赤血球或は奇形赤血球の利用，Acid Phosphate buffer 法，放射性同位元素標識赤血球の利用，化学的方法，特に HbF を検索する方法等あるが化学的血清学的方法以外のもの

では、胎児分娩後でない検査を実施することが出来ないで赤血球胎盤通過の時期、頻度に関する研究には不適當である。

母血中に混在する兒血球を証明する血清学的方法には分別凝集法、抗 HbF 血清による沈降反應及び分別凝集と沈降反應との併用法とがある。即ち、Rücknagel and Chernoff¹⁷⁾ は Chernoff³²⁾ の定量的沈降反應試験 (quantitative precipitin test) を用いて妊娠中期及び分娩後の母体血の HbF を測定し91例中10例において妊娠中期に著しい HbF の上昇を見たと言ひ、また20cc或はそれ以上の胎兒血が混在していなければ証明出来ないと述べている。この方法は血液型とは無關係に利用出来るが HbF 沈降反應は多量の HbA の共存により甚だしく阻止されるから (黒川³³⁾, 細井³⁴⁾), HbA を除去しない限り微量の胎兒血が混入していても HbF 抗血清により証明されないのが普通である。また正常成人血中にも HbF が含まれており、その証明にも同じ方法が用いられるため (佐藤³⁵⁾, 凌³⁶⁾), 混入量がある程度以上でないこの方法で証明された HbF が胎兒血球に由来する HbF であるか否かの判別が困難となる。この方法は鋭敏度が低いという批判もある (Mollison³⁷⁾, Creger²²⁾ は Aschby³⁸⁾ の分別凝集法をこの目的に利用し、A型母体血中のO型兒血球の証明に好結果を得たと報告しており、Mollison³⁷⁾はこの方法を改良したもので検査し、成人血流に異型血が20cc混在すれば証明可能であると報じている。しかし、細井³⁹⁾によればこの方法により兒血球を非凝集血球として証明するには5%以上混在していないと成功しないと述べており、またこの方法は鋭敏度が低く同じ血液型組合せには利用出来ない欠点がある。

細井³⁹⁾は分別凝集と沈降反應との併用法で検査し、49例中17例では母体血中に分娩後において兒血球を証明し、小泉¹³⁾もこの方法を用いて赤血球の胎盤通過性を認めている。

この分別凝集と沈降反應とを併用する方法は、母体血から胎児に由来すると思われる血球を分別凝集により分離蒐集し、蒐集された血球の fetal origin を特異的 HbF 抗血清により決定するのであるから、母子同型の組合せには利用出来ないとしても、鋭敏で確実且つ合理的な方法であることは金沢⁴⁰⁾の実験によつても、また本研究の予備実験からも明らかである。即ち、非凝集血球として分離蒐集する場合には0.01%以上兒血球が混在すれば5ccの母血を用いて証明可能であり、これより算定すると母体の全血量5000ccとしてその中に0.5ccの兒血球が混

在すれば、それを確実に証明することが可能である。

Levine⁴¹⁾ は60kgの成人の自家免疫を起すには、0.03~0.05ccの胎兒血があれば充分と述べているが、かような微量赤血球の胎盤通過の問題を研究するには、この併用法は極めて優秀な方法と云わねばならぬ。

すでに私⁴²⁾は細井と共に55例の妊娠婦につき、分娩前・後において母血中の兒血球を検索し33例にこれを証明したが、妊娠経過中の胎兒赤血球の胎盤通過性については検索しなかつた。そこで本研究では妊娠後半期及び分娩前・後にわたり胎兒赤血球の胎盤通過の時期を系統的に検索し、更に自然流産及び人工妊娠中絶を施した例についても母血中への兒血球の混入の有無を検索した。

即ち、妊娠後半期及び分娩前・後における母血中の胎兒赤血球に對する定期的検索では、兒血液型推定の途中した47例中29例では妊娠、分娩前・後のいかなる時期においても兒血球は証明されず、残り18例では母血中に兒血球が証明された。この18例を検討するに、その中の7例では分娩後のみに兒血球が母血中に証明された (第1群)。これは明らかに兒血球が分娩時に經胎盤性に母体血行に移行したものと考えられる。他の4例では分娩前・後共に母血中に兒血球が証明され、これは分娩開始後兒血球が經胎盤性に母体血行に移行したと考えるのが妥當と思われる。

Bromberg¹⁵⁾¹⁶⁾ は胎盤剝離の際、生理的にも絨毛の損傷が起り、兒血が後血腫に流入し、更に母体靜脈に吸引されて Rh 感作が起きると述べている。第1群、第2群の11例では、何れも陣痛發作後に検査結果は陽性である。従つて胎兒赤血球の胎盤通過の時期及び機序は、分娩開始後子宮内壓の變動による絨毛毛細血管の破綻斷裂或は胎盤剝離の際生ずる損傷に一致して胎兒赤血球が母体血行に移行したものとと思われる。

残り7例では胎兒赤血球が妊娠後半期及び分娩前・後において連續的に又は間歇的に母体血中に証明された (第3群)。これは胎兒赤血球が、妊娠、分娩の経過中少量間歇的に母体血行への移行が行われていることを推論せしめる所見である。

Mollison⁴³⁾, Seelemann⁴⁴⁾, Hollingsworth⁴⁵⁾, 柏原⁴⁶⁾等の研究によると胎兒赤血球の寿命は、3~4カ月であり胎盤を通過した兒血球は可成り長期間母体循環中に存在し得るから連續的にこれを証明することが出来る筈である。しかるに一度母血中に証明された兒血球が3~4週後の再検の際証明されない理由としては、混入兒赤血球の量、寿命の自然終結の時期にある血球の割合、胎兒

血球の HbF 含有量の多少及び実験操作中の溶血等種々の因子が考えられる。金沢によれば胎児血球の HbF 含有量の併用法の鋭敏度に影響しないからこの場合問題にならない。Mollison⁴³⁾ は輸血された臍帯血は最初の 10 日間に 20% 消失し、その消失する速度は成人のそれと比較して 2 倍であると報告している。もしも経胎盤性に母体血行へ移行した胎児血球が微量で、しかも寿命の自然終結の時期にあるものゝ割合が多いとするならば一度母血中に証明された胎児血球が 3～4 週後の再検の際証明されなくても、必ずしも胎児血球が混入していないということにはならない。

自然流産せる 14 例中 6 例では、胎児血液型の推定が適中し、その 1 例のみに流産前・後ともに胎児血球が母血中に混在することが証明されたが、これは流産切迫以後に母児兩血液の交流があつたと考えるのが妥当と思われる。

人工妊娠中絶術を施した 30 例 7 例においては、母血中に胎児血球が証明され、その中 6 例では術後にのみ証明された。これは明らかに中絶術が胎児赤血球胎盤通過の直接的間接的原因たり得ることを推測せしめるものである。上記 7 例中 1 例では術前において母血中に胎児血球を証明したが、これは施術と無関係に既に生理的状态においても胎児血球は母体血行に移行することが可能なことを示すものではなからうか。

以上より胎児血球は、多くの場合に分娩の際母体血行に移行することは明らかであるが、時には妊娠後半期において生理的にもこれが起つていゝものと推定される。

更に上記 3 群において 18 例中 5 例がその妊娠、分娩経過は正常であり、他の 13 例では死産、妊娠中毒症、癒着胎盤、前置胎盤、胎盤早期剝離、分娩遷延等の異常を認め、夫々胎盤用手剝離術、帝王切開、鉗子分娩を行つたが、これら産科的因子は胎児赤血球胎盤通過の誘因となり得ると推論せしめるものである。

Laurence⁴⁷⁾ は上記産科的因子は Rh 感作には全く無関係であると述べているが、Gainey⁴⁸⁾ はこれらが Rh 感作の重要な原因たり得ることを統計学的に推定している。

しからば、赤血球胎盤通過は如何なる機序により起るか、今猶未解決の問題で種々の議論が行われている。

即ち、Wiener⁴⁹⁾ は母児血球の交流は正常妊娠の $\frac{1}{2}$ に起きると述べ、顕微鏡的にも発見出来ぬ胎盤の組織欠損を假定し、Kline⁵⁾、Bickenbach⁶⁾ 等は胎盤の組織学的所見から赤血球は漏出性に或は破綻性に胎盤を通過する

と述べている。

Reynold⁵⁰⁾ は胎盤絨毛細管圧と絨毛間腔圧との差から母児血行の交流は母から児に向う可能性が大であると考へている。

更に電子顕微鏡的にも Hellmann⁵¹⁾ は絨毛上皮に Fl-anocytosis なる現象が見られ、この方法で 1 日 10 万の赤血球の通過が可能であるとし、Dempsey⁵²⁾ は母児兩循環系の最も薄い所は 0.8μ の厚さで直接の交流は認められないが、何等かの原因でこの部が容易に破綻する可能性を考へているが、この点に関しては更に詳細な研究が期待される。

V. 結 語

1. 妊娠婦 80 例につき、予め父母の血液型から生れる児の血液型を推定し、母血中に推定した血液型の胎児血球が混在するか否かを分別凝集と HbF 沈降反應とを併用して、妊娠後半期及び分娩前・後にわたり定期的に検査し次の結果を得た。

a) 80 例中胎児血液型推定の適中したものが 47 例あり、適中しなかつた 33 例では母血中に胎児血球の証明されたものは 1 例もなかつた。

b) 胎児血液型推定の適中した 47 例中 29 例では母血中に胎児血球の混在が証明出来ず、18 例では証明された。

c) 母血中に胎児血球の混在が証明された 18 例中 7 例では分娩後のみに (第 1 群)、4 例では分娩前・後ともに (第 2 群)、残り 7 例では、妊娠後半期及び分娩前・後にわたり連続的に或は間歇的に母体血中に胎児血球の混在が証明された (第 3 群)。

d) 上記 3 群において 18 例中 5 例では、その妊娠・分娩経過は正常であり、他の 13 例では何等かの異常を認めた。

2. 流産せる患者 14 例中胎児血液型推定の適中しなかつたものは 8 例、適中したものは 6 例あつた。

a) 胎児血液型推定の適中しなかつた 8 例では検査の結果は凡て陰性であつた。

b) 胎児血液型推定の適中した 6 例中 1 例では、流産前・後ともに母血中に胎児血球の混在が証明され、残り 5 例ではこれが全く証明されなかつた。

3. 人工妊娠中絶術を施した 30 例中 23 例では、母血中に胎児血球の混在が証明されず、7 例では証明された。この 7 例中 6 例は術後のみに、他の 1 例では施術前・後に胎児血球が母血中に証明された。

4. 母児兩血液の交流は多くの場合に、分娩の際から母へ行われると考えられるが、時には妊娠後半期に間

歎的に起り得るものと考えられる。

5. 流産, 分娩遷延, 妊娠中毒症, 癒着胎盤, 前置胎盤, 胎盤早期剝離等の産科的異常及び胎盤用手剝離術, 帝王切開術及び人工妊娠中絶術等の手術的侵襲は母児血液交流の誘因となり得ると考えられる。

稿を終るに当り, 終始御懇篤なる御指導, 御校閲を賜った恩師黒川教授に深謝すると共に, 又本研究に種々御教示賜わった菊池部長並びに京都府立医科大学細井助教授に謝意を表します。

文 献

- 1) Levine, P., Burnham, L., Katzin, E.M. and Vogel, P.: Am. J. Obst. & Gynec. 42, 925—937, 1941. —2) Halbrecht, I.: Am. J. Dis. Child, 68, 248—249, 1944. —3) Wiener, A.S. 著, 浅野健夫訳: Rh-Hr 式血液型とその応用, p. 53, 昭32. —4) Javert, C.T. and Resis, B.A.: Surg., Gynec. & Obst. 94, 257—269, 1952. —5) Bickenbach, W., Kivel, F.: Arch. Gynec. 177, 559—567, 1950. —6) Kline, B.S.: Am. J. Obst. & Gynec. 56, 226—237, 1948. —7) Mengert, W.F., Rights, C.S., Bates, C.R., Reid, A.F., Worf, G.R. and Nabors, G.C.: Am. J. Obst. & Gynec. 69, 678—685, 1955. —8) Hendestedt, S. and Naeslund, J.: Acta Med. Scandinav., Supp., 170, 126—134, 1946. —9) 岩井正二: 臨婦産, 2, 6—8, 1948. —10) Naeslund, J. and Nylén, G.: Acta Med. Scandinav. Supp., 170, 390—398, 1946. —11) Mittelstrass, and Horst, W.: Klin. Wschr. 29, 412—413, 1951. —12) 小野隆太郎, 古川宏: 日産婦誌, 増, 5, 32, 1953. —13) 小泉博: 日産婦誌, 11, 993—1002, 1959. —14) 田中和郎: 日産婦誌, 10, 951—960, 1958. —15) Bromberg, Y.M., Salzberger, M. and Abrahamov, A.: Am. J. Obst. & Gynec. 74, 674—676, 1957. —16) Bromberg, Y.M., Salzberger, M. and Abrahamov, A.: Blood 12, 1122—1124, 1957. —17) Rücknagel, D.L. and Chernoff, A.I.: Blood 10, 1092—1099, 1955. —18) Wiener, A.S.: Am. J. Obst. & Gynec. 56, 717—722, 1948. —19) O'Connor, W.G., Shields, G. Kohl, S. and Sussman, M.: Am. J. Obst. & Gynec. 73, 768—776, 1957. —20) Chown, B.: Lancet 1, 1213—1215, 1954.

- 21) Borum, A., Loyd, H.O. and Tabot, T.R.: J.A.M.A., 164, 1087—1088, 1957. —22) Creger, W. P. and Steele, M.R.: New England J. Med., 256, 158—161, 1957. —23) Hosoi, T.: Yokohama Med. Bull. 9, 61—70, 1958. —24) Zipursky, A., Hull, A., White, F.D. and Israels, L.G.: Lancet 7070, 451—452, 1959. —25) 山本謙二: 日法誌, 14, 367—381, 1960. —26) 細井昭彦: 岩手医誌, 12, 6, 掲載予定. —27) Wickster, T.Z.: Am. J. Obst. & Gynec. 63, 524—537, 1952. —28) Gunson, H.: Pediatrics 20, 3—6, 1957. —29) Gunson, H.: J. Pediatr. 54, 602—608, 1959. —30) Schiller, J.G.: Pediatrics 20, 7—12, 1957. —31) Dunsford, I.: Vox Sang 125—127, 1957. —32) Chernoff, A.I.: Blood 8, 413—421, 1953. —33) 黒川定静: 岩手医誌, 5, 39, 1953. —34) 細井昭彦, 上野宏, 釜沢政友, 内藤敏男: 岩手医誌, 11, 469—481, 1959. —35) 佐藤光栄: 岩手医誌, 11, 193—211, 昭34. —36) 凌時弘: 岩手医誌, 12, 213—228, 1960. —37) Mollison, P.L.: “Blood transfusion in clinical medicine” (2nd Ed. 1956, Blackwell Scientific Publ., Oxford) pp 113—124. —38) Aschby, W.: J. exper. Med. 29, 267, 1919: Blood 3, 486, 1948. —39) 細井武光, 内藤敏男, 中村泰士: 日法誌, 13, 274—282, 1959. —40) 金沢源一: 日法誌, 13, 817—831, 1958. —41) Levine P.: J. Pediatr, 23, 656—675, 1943. —42) Hosoi, T., Matsuda, I. and Naito, T. and Shimizu, S.: Yokohama Med. Bull. 10, 275—280, 1959. —43) Mollison, P.L.: Lancet 1, 513—515, 1948. —44) Seelemann, K.: Zschr. Kinderhkl. 75, 189—208, 1954. —45) Hollingsworth, J.W.: J. Lab. & Clin. Med. 45, 463—473, 1955. —46) 柏原秀好: 日法誌, 14, 268—277, 1960. —47) Laurence, W.D., Diefenbach, E.G. and Ehrenberg, C.J.: Am. J. Obst. & Gynec. 71, 1062—1068, 1956. —48) Guiney, H.L., Nicolay, K.S., Keefer, J.E. and Doyle, M.E.: Obst. & Gynec. 3, 141—149, 1954. —49) Wiener, A.S., Nappi, R. and Gordon, E.B.: Blood 6, 789—798, 1951. —50) Reynolds, S.R.M.: Am. J. Obst. & Gynec. 68, 69—80, 1954. —51) Hellmann: Cited by Mengert et al. (7). —52) Dempsey, E.: Cited by Mengert et al. (7).

(No. 1366 昭36・1・13受付)