

妊娠の血液カタラーゼに及ぼす影響に関する研究

Studies on the Influence of Pregnancy upon the Blood Catalase

金沢大学医学部産科婦人科学教室 (主任 赤須文男教授)

副手 鈴木 善 忠 Yoshitada SUZUKI

第1章 緒 論

近代医学の著しい発展の中に、生化学分野の飛躍的な推進があるが、中でも活性質として Vitamine や Hormone と並んで酵素の問題が大きく抬頭して来た。すなわち、Vitamine や Hormone が生体組織の新陳代謝の面に於いて潤滑油にたとえられると同時に、他方酵素が生体触媒として生体反応に於ける潤滑油的存在として取上げられ、現代の生化学的反應を論ずるには酵素を無視しては語り得ない現状にある。ここに於いて私は、比較的古くから研究されているにもかゝらず、未だ充分解明されていないカタラーゼを研究対象として実験を試みた。

自然界に於いて、動植物の組織に、過酸化水素を分解する能力がある事は、1811年、Thernard によつて発見され、1863年、Schoenbein は、総ての酵素にこの作用があると考えていたが、Jacobson, Bourguet, 及び Loew¹⁾ 等は、特定の酵素による現象である事を報告し、1901年本酵素をカタラーゼ (以下「カ」と略) と命名した (朝長)²⁾。1923年 Warburg は「カ」が鉄酵素である事を推定し、1927年 Sumner 及び Dounce³⁾ が、その酵素を牛の肝臓より初めて結晶状に取出し、1930年 Zeile⁴⁾ 等により化学構造が究められ、鉄ポルフィリン蛋白質である事が明らかになった。以来、本酵素に関する研究は枚挙に遑がない程であるが、主として物理化学的性質及び反応機構に関する報告が多いにも拘らず、一方、生理的意義に関しては、諸説が錯綜して未だ決定的な解明がなされていないと云うのが現状である。又本酵素が動植物界に広く分布し、特に高等動物の肝臓、腎臓及び赤血球内に高濃度に存在し、その他の臓器組織に於いては、それらに比し、極めて少い事は J.P. Greenstein⁴⁾ の定量的実験成績及び本邦に於いても、馬淵⁵⁾、浅野⁶⁾ 等に報告が見られる。又肝臓と血液との関係が古くより注目され、Burge a. Neill⁷⁾ はその実験結果より肝臓が血液「カ」産生部位であると唱

えたが、一方、Greenstein⁴⁾ が腫瘍動物の実験結果よりその説を否定し、朝長²⁾ が墨汁による網内系填塞結果より、網内系がその生成に極めて密接な関係を有する事を推定している。一方、「カ」の生理的意義に関しても、組織内に生じた有害な過酸化水素を無害な水と酸素に分解し、組織を有害な過酸化水素より防禦し、その際生じた酸素を生体酸化に利用するという説が古くからとなえられているところであるが、最近では Keilin a Hartree⁸⁾ 江上・村上¹⁰⁾ 等により更に多くの oxidase の水素受容体として働く事が解明せられ、生理的意義も一層拡大されて来た。しかしこの事は肝「カ」に就いては一応説明がつくとしても、血液「カ」に就いては、そのまゝ適用する事は困難な事が多い。赤血球「カ」の生理的意義に関しては、古く Oppenheimer¹¹⁾ が「カ」の貯蔵体であり、「カ」の乏しい組織に之を供給すると云う説を唱え、Ewald¹²⁾ は、酸化ヘモグロビンより酸素の受授を容易にすると考え、又、Bingold¹³⁾ は、ヘモグロビンを不可逆的酸化より保護する防禦的役割を持つと唱えているが、いずれも仮説の域に止まり、実験的裏付けがないため、現在のところ、その意義は全く不明と云わざるを得ない。又、血液「カ」の臨床的観察は主として内科領域に於いて報告されており、特に肝臓障害に於いてその低下を認めた報告が多い。一方、悪性腫瘍と臓器「カ」との関係は、1910年 Blumenthal¹⁴⁾ が肝癌患者の屍より肝組織「カ」活性度の低下する事を報告した事に端を発し、其の後、Brahm¹⁵⁾、Rosenthal¹⁶⁾、Magat¹⁷⁾、Appleman¹⁸⁾、柳沢・富永¹⁹⁾ 等多数の報告がこの事実を肯定し、赤須²⁰⁾ は子宮腔部の組織「カ」が癌性変化を起した時、正常時に比し低下する事を認めている。又近年 Greenstein^{21) 22)} が系統的広範囲な実験結果より、肝「カ」の活性度低下こそ癌に於ける最も著明な酵素学的変化であると結論している。本邦に於いても、1948年中原、福岡^{23) 24)} は癌浸出液より、マウス肝「カ」を低下せしめる毒素を抽出し、Toxohormone と命名し、

その後多数の追試者もあり、後に再び詳述したい。同様に血液「カ」とヒトの悪性腫瘍との関係を検した実験に於いても多くはその低下を認めておるが、又反対の報告も少くない。婦人科領域に於いては、徳橋²⁵⁾は鉄代謝との関連に於いて報告し、花岡²⁶⁾は産生部位との関連性を説き、その他蘇²⁷⁾等の報告もあるが、いずれも母体の代謝に重点を置き考察を試みている。私は、我が領域に於いて、まず、妊娠を取上げ、主として胎盤を中心に母体血「カ」及び胎児血「カ」の動態を観察し、併せて子宮癌患者の血液「カ」を時間的に追求し考察して見た。すなわち、妊娠を婦人の短期間内に起る生理現象として考える時、母体は、自らの生命と同時に新生命を維持成長させる複雑巧妙な機構の下におかれ、したがってその代謝関係が多方面にわたって大きな変動を及ぼす事は多言を要しないところであり、又妊娠が生理現象である以上、母体の維持と胎児の発育が当然均衡を保つて行われなければならない。そのため妊娠の最も特有な変化である胎盤の発育が、母体、胎児の両者の代謝に直接関係があると考える事は自明の理であろう。等しく迅速な発育をとげるといっても癌組織と胎盤とでは、こゝに根本的な差異が理念的に考えられよう。以上の観点から血液「カ」の動態を観察し、更にそれらを裏付ける意味に於いて、正常動物及び担癌動物に各種薬物を投与し、肝「カ」を測定する事により、その生理的病的状態の一端を窺知の一助となり、併せて「カ」の生理的意義の解明に役立て得る事を希望し、実験を企て、若干の知見を得たので以下これを報告する。

第2章 実験材料及び方法

第1節 実験材料

第1項 母体血液

当院の入院及び外来の患者を研究対象として用いた。採血法：健康人血液「カ」値についての諸家の報告を見ると、測定法及び採血時刻の異なるに従い、その値が様々で、相互の比較の困難な場合が多いが、同一研究者の測定値に於いても個体差の大きな事は本研究者の一様に認めるところである。又、生理的動揺に関しても、血液「カ」が代謝と密接な関係にあると考える時に、最も問題視されるのは、食事摂取自体が何らかその値に変動を及ぼすのではないかということであろう。Burge²⁸⁾は蛋白質摂取による「カ」の増加を認め、Magat¹⁷⁾等は食後の増加を認めているが、Dietrich (1921) は、摂取後1時間半乃至2時間で「カ」が減少すると云い、朝長⁹⁾は若干減少の傾向があると唱えている。進藤²⁹⁾は影響なし

と云い、山形³⁰⁾は、増減一定せず概して生理的範囲内にありと報告しているが、いずれにしても食後3時間以上経過すれば先ず食事による影響を考慮しなくても良い様であり、又先人の価もいずれもその測定価の動揺が極めて僅少な事を認めている。そのため私は、早朝空腹時をえらび、止むを得ない場合は、食後3時間以上経過した、食事による影響の極めて少い時をえらび採血した。又同一人より反復採血する時は、出来るだけ同一時刻、同一条件によつて行つた。

採血法は、患者の正中静脈から完全に乾燥した5ccの注射器を用い採血し、採取直後、完全に乾燥した小試験管に注入し、直ちに実験に供した。

第2項 胎児血液

人工妊娠中絶、流早産、及び正常分娩をした直後の胎児側臍帯から流出した血液を、完全に乾燥した小試験管に受け、直ちに実験に供した。尚、妊娠早期の場合及び臍帯血採取の困難な場合は、後に述べる方法で、胎盤絨毛組織中に含有している血液を用いた。

第3項 胎盤組織

新鮮な人胎盤を、辺縁より数cmほど内側の部分を切取り、卵膜及び血管を除き、絨毛組織を材料として用いた。

第4項 血漿

先に採取した小試験管より約3ccを遠沈分離し、その上清1ccを用いた。

第2節 実験方法

現在行われている「カ」の測定法は、次の二法に大きく分類される。

1) 「カ」を一定量の過酸化水素に作用させてこれを分解せしめ、一定時間後に尚残留している過酸化水素を過マンガン酸カリ液^{31)~34)}、又は、沃度カリ液を加えて滴定する法³⁵⁾。

2) 「カ」の作用により、一定時間後に過酸化水素から分解発生した酸素量を測定する法³⁶⁾。或はポーラログラフによる定量法³⁷⁾。

このうち、現在最も普通に行われているのは前者の滴定法であり、操作の簡単な事により多くの研究者により採用されている。

第1項 血液カタラーゼ測定法

私は、Euler a. Josephson³¹⁾の過マンガン酸カリ滴定法を基とし、尚、斎藤³⁸⁾の血液「カ」微量測定法を参考として実施した。すなわち、先の小試験管から Sahli 用ピペットで正確に20mm³採血し、ピペットの外面に

附着している血液をガーゼでぬぐい去り、あらかじめ0°Cに冷却しておいた0.01%酒精加蒸留水 2.0ccに少しずつ吹入後、同液で数回ピペット内を洗滌し、完全に溶血せしめる。この溶液 1.0ccをあらかじめ0°Cに冷却しておいた0.01N過酸化水素加 0.1M磷酸緩衝液 (ph 6.8) 50ccに速かに加え混和する。混和直後及び一定時間後、反応液 5.0ccをとり 2 N硫酸15ccを入れたフラスコ内に注加し、反応を停止せしめ、残存している過酸化水素を 0.005N過マンガン酸カリ液で滴定する。尚、測定前には毎回、2 N硫酸15ccに、先の0.01N過酸化水素加 0.1M磷酸緩衝液 5.0ccを加え、過マンガン酸カリ液で測定し、滴定量が 5 cc内外であることを確かめ、その価が著しく減少している時は、適宜30%過酸化水素液を加え、適定量を 5.0 ± 0.3 ccに補正した。

私は、2分、4分、6分、及び8分の各値より Euler-Josephson³¹⁾ の式により「カ」活性価を求め、各値の平均値で表わした。

第2項 胎盤組織「カ」測定法

胎盤絨毛組織を、0.1%酒精加蒸留水で数回洗滌後、吸墨紙で充分水分を除去後、その 300mgを Potter-Elvehjem の Homogeneizer に入れ、あらかじめ0°Cに冷却しておいた0.01%酒精加蒸留水10ccを加え、Homogeneizerを約3分間回転して、完全に磨碎、均質化した被検液 1.0ccより前記方法で「カ」活性価を測定した。

第3項 胎盤含有血液「カ」測定法

血液含有量の出来るだけ豊富な絨毛組織部分の約1gより、外面に附着している血液分をガーゼでぬぐい去り、前記方法で Homogenate を作り、30分、3000回遠沈後、ガーゼで濾過した濾液 1.0ccより「カ」活性価を測定した。

尚、実験動物肝「カ」活性価測定法は、第4章第1節に於いて述べる。

第4項 Hb の測定法

生体内の血液「カ」を論ずる時、先ず血液内における分布状態の検討をせねばならないが、Senter⁴⁰⁾、Stern、Battelli⁴¹⁾、Krüger³⁹⁾、越智等は、大部分がその赤血球中に存在する事を認めており、血漿又は血清中には Becht⁴³⁾、Oppenheimer¹¹⁾、越智⁴²⁾ の如くその存在を否定するものと、Halleny⁴⁴⁾、黒川⁴⁵⁾、滝沢⁴⁶⁾、前田⁴⁷⁾等の如く極めて微量であるが、その存在を肯定するものがあるが、いずれにしても特別の場合以外先ず赤血球内の「カ」を論ずれば足りると思われる。朝長、徳橋は、多数の測定価より血液「カ」価は赤血球数、ヘマトクリット

価、血色素量のいずれとも正の相関関係を示し、特に鉄の代謝関係との関連を考える時、当然血色素量とは最も大きな正の相関関係がある事が認められている。そのため、貧血が病状の経過に伴ない動揺する時、「カ」の変動が独立した疾患に特有なものか否かを決定するためには、血液の血色素量で、「カ」価を除いた価が云々されるべきで、単に血液「カ」のみ論ずる時は貧血の随伴現象である危険性が大きい。この観点から、血液「カ」の測定と同程度に正確な血色素量を求める必要が痛感される。すなわち、血色素測定法には従来から、Sahli 法が広く採用されておつたが、この方法には、主観的な要素が多く、したがって誤差も可成り大きい。最も正確な方法は、Van Slyke 検圧計を用いて血液の酸素結合能、又は一酸化炭素抱合能を測定し、或は血液の鉄含有量を測定して、これより血色素量を算出する方法であろうが、操作も煩雑で実際に応用し難い点も多い。私は、これに次いで正確であろうと思われる、シアンメトヘモグロビン法⁴⁸⁾、及、ベンチデン法⁴⁹⁾⁵⁰⁾による光電比色法を用い次の如く実施した。

i) 蒸留水1000cc中に 0.3gフェリシアン化カリウム及び 0.1gシアン化ナトリウムを溶かした希釈液 6.0cc中へ、Sahli 用ピペットで先の小試験管より正確に 20 mm³ 採血し静かに吹入後、同液で数回ピペット内を洗滌、2分間放置して完全溶血せしめる。Beckman 光電比色計にて波長 545m μ に合わせ、希釈液を盲検として 100%の目盛に合わせた被検液の透過率を求め、検量曲線により血色素濃度を求める。尚、16g/dl を Sahli 100%として計算した。

ii) 胎盤含有血液の場合は、先の濾液を正確に25倍に希釈し、希釈液 1.0ccに 2%ベンチデン加20%酢酸液 2.0cc及び 1.5%過酸化水素液 1.0cc注加、1時間室温放置後、更に20%酢酸液を加え、全量 100ccとし30分放置後、蒸留水を同様操作した溶液を盲検として、光電比色計により波長 490m μ に合わせ、被検液の透過率を求め、検量曲線より血色素濃度を求め、この価を25倍して原液の血色素量とした。

第5項 計算法

過酸化水素の分解は、一次反応であるから、速度恒数は次式により計算される。

$$C = \frac{1}{t} \log_{10} \frac{A}{B} \dots \dots \dots (1)$$

C: 速度恒数

t: 分解時間 (単位分)

A: 分解時間 0分に於ける過マンガン酸カリ液滴定量

B : t分後の過マンガン酸カリ滴定量

「カ」係数は次の如く定義される。

Cat. a. =

C

反応液50cc中の新鮮組織量 (g) 又は新鮮血液量 (cc)

血液「カ」色素係数は次式により計算される。

$$\text{Hb I. Cat. a.} = \frac{\text{Cat. a.}}{\text{Hb (\%)}} \times 100$$

第3章 妊娠と血液「カ」

第1節 妊娠各月に於ける血液「カ」

実験成績

対照群として、当附属病院看護学校生徒、並に軽症で当科外来を訪れた健康非妊婦を用い、月経時を避けて採血し、血液「カ」価及び、色素「カ」係数を測定し、第1表の如き成績を得た。

第1表 対照群血液「カ」及び色素「カ」係数

No.	Hb (%)	Cat. a.	Hb I. Cat. a.
1	72	18.5	25.7
2	79	20.5	25.9
3	87	21.9	25.2
4	74	16.7	22.6
5	87	22.4	25.7
6	89	20.6	23.1
7	90	18.1	20.1
8	95	24.1	25.4
9	98	21.1	21.5
10	85	20.1	23.6
平均	86	20.4	23.9±0.64

すなわち、血液「カ」価は最高22.4最低16.7平均20.4色素「カ」係数最高25.9最低20.1平均23.9±0.64であり、私の成績も、先人の成績同様かなりの個体差が認められた。

次に妊娠各月に於ける血液「カ」価、及び色素「カ」係数を測定した結果、第2~10表及び第1図に示す如く、妊娠2ヵ月血液「カ」価最高20.4最低15.7平均18.5色素「カ」係数最高26.5最低20.1平均23.5±1.35妊娠3ヵ月血液「カ」価最高22.5最低15.0平均19.0色素「カ」係数最高26.9最低19.0平均23.4±1.28妊娠4ヵ月血液「カ」価最高19.4最低14.8平均17.8色素「カ」係数最高25.9最低19.6平均23.0±1.21、妊娠5ヵ月血液「カ」価最高18.1最低14.8平均16.9色素「カ」係数最高24.8最低20.6平均22.7±0.75妊娠6ヵ月血液「カ」価最高19.2最低15.4平均17.0色素「カ」係数最高25.2最低20.2平均22.4±0.77、妊娠7ヵ月血液「カ」価最高18.9最低12.4平均16.2色素「カ」係数最高24.9最低18.2平均

第2表 妊娠2ヵ月

No.	Hb (%)	Cat. a.	Hb I. Cat. a.
1	77	20.4	26.5
2	78	15.7	20.1
3	79	18.0	22.8
4	81	19.8	24.4
平均	79	18.5	23.5±1.35

第3表 妊娠3ヵ月

No.	Hb (%)	Cat. a.	Hb I. Cat. a.
1	79	15.0	19.0
2	73	15.3	21.0
3	87	19.2	22.1
4	77	20.7	26.9
5	89	22.5	25.3
6	81	21.0	25.9
平均	81	19.0	23.4±1.28

第4表 妊娠4ヵ月

No.	Hb (%)	Cat. a.	Hb I. Cat. a.
1	75	19.4	25.9
2	71	14.8	20.8
3	85	16.7	19.6
4	79	18.6	23.5
5	77	19.3	25.1
平均	77	17.8	23.0±1.21

第5表 妊娠5ヵ月

No.	Hb (%)	Cat. a.	Hb I. Cat. a.
1	74	15.9	21.5
2	76	18.0	23.7
3	72	14.8	20.6
4	73	18.1	24.8
5	77	17.6	22.9
平均	74	16.9	22.7±0.75

第6表 妊娠6ヵ月

No.	Hb (%)	Cat. a.	Hb I. Cat. a.
1	66	16.6	25.2
2	74	16.4	22.2
3	76	18.2	23.9
4	74	15.4	20.8
5	86	19.2	22.3
6	81	16.4	20.2
平均	76	17.0	22.4±0.77

第7表 妊娠7カ月

No.	Hb (%)	Cat. a.	Hb I. Cat. a.
1	77	17.7	23.0
2	76	18.9	24.9
3	69	15.7	22.8
4	68	12.4	18.2
平均	72.5	16.2	22.2±1.43

第8表 妊娠8カ月

No.	Hb (%)	Cat. a.	Hb I. Cat. a.
1	76	12.8	16.8
2	87	15.1	17.4
3	76	16.0	21.1
4	64	14.1	22.0
5	72	14.5	20.1
平均	75	14.5	19.5±1.02

第9表 妊娠9カ月

No.	Hb (%)	Cat. a.	Hb I. Cat. a.
1	72	16.8	23.3
2	79	17.7	22.4
3	66	15.4	23.3
4	68	15.0	22.1
平均	71	16.2	22.8±0.31

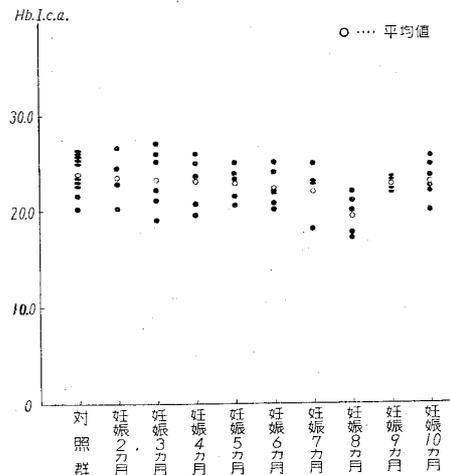
第10表 妊娠10カ月

No.	Hb (%)	Cat. a.	Hb I. Cat. a.
1	82	19.4	23.7
2	79	18.1	22.9
3	76	19.1	25.1
4	71	14.2	20.0
5	74	16.3	22.0
6	77	19.9	25.8
平均	77	17.8	23.3±0.86

均22.2±1.43, 妊娠8カ月血液「カ」価最高16.0最低12.8 平均14.5 血色素「カ」係数最高22.0 最低16.8 平均19.5±1.02 妊娠9カ月血液「カ」価最高17.7最低15.0 平均16.2, 血色素「カ」係数最高23.3最低22.1 平均22.8±0.31, 妊娠10カ月血液「カ」価最高19.9 最低14.2 平均17.8 血色素「カ」係数最高25.1最低20.0 平均23.3±0.86.

すなわち, 妊娠に於ける血液「カ」価血色素係数は, 妊娠初期より次第に減少し, 妊娠8カ月で最少価, すなわち谷を示し, 妊娠9カ月, 妊娠10カ月に及び再び上昇

第1図 各妊娠月数に於ける血液「カ」価血色素係数



するが, 各月共, 対照群に比してやゝ低価を示した. 尚血漿中の「カ」価は, 最高0.094最低0.007とその価が赤血球内「カ」に比し, 極めて僅少な故, 血液「カ」の変動を見る上には殆んど影響がないものと考えられる.

第2節 人胎盤組織内「カ」

婦人科領域に於いて, 胎盤が研究の対象として広く用いられている臓器の1つであるだけに, 酵素に関する業績も可成り多く見られ, 殆んどすべての酵素を含むとされているが, 母体と胎児の物質交換を研究対象として取上げられている場合が多く, 胎盤自身の代謝に関する角度から追求されている場合は比較的少い. この場合最も問題となる事は, 血液が豊富な臓器である胎盤から, 完全に除血する事の困難な事で, しばしば血液酵素が胎盤自身の組織内酵素として誤認される危険性のある事である. 第11表に示す如く, 私の成績を見ても, 実験操作の際, 尚内部に点在する血液が組織の「カ」測定を著るしく妨害し, 測定価はむしろ含有血液の「カ」価を表わしている感が深い. 特に妊娠後期に至るに従い除血操作は益々困難の度合を増し, そのために「カ」価の高価を示したのであろう. すなわち, 胎盤組織自身の「カ」はむしろ殆んど無いか, あつても極めて僅少ではなからうか. しかし胎盤を, 血液を含有したまゝの実体として把握する時は問題は自ら異つている.

第3節 人胎盤培養前後に於ける含有血液「カ」価血色素係数の変動.

胎盤が生体内に於いて, 含有血液「カ」価血色素係数に, 直接いかなる影響を与えるかを観察するため, 胎盤を培養し, その前後に於ける含有血液「カ」価血色素係

第11表 胎盤組織内「カ」活性値

No.	妊娠月数	Cat. a.
1	II	0.083
2	II	0.023
3	II	0.036
4	II	0.016
5	II	0.032
6	III	0.054
7	III	0.083
8	III	0.014
9	IV	0.074
10	VII	0.043
11	X	0.13
12	X	0.11
13	X	0.14
14	X	0.16
15	X	0.15
16	X	0.14
17	X	0.14

第12表 胎盤培養前後の含有血液「カ」価色素係数の変動

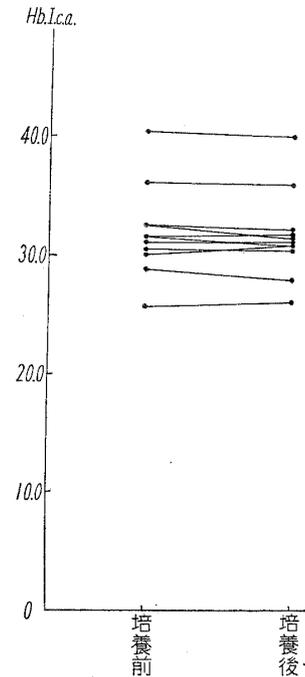
No.	培養前胎盤含有血液のHb I. Cat. a.	2時間培養後胎盤含有血液のHb I. Cat. a.
1	32.6	32.4
2	31.6	32.0
3	30.6	30.6
4	31.6	31.2
5	30.2	31.0
6	36.2	36.1
7	32.6	31.8
8	42.4	42.2
9	25.8	26.4
10	31.2	31.5
11	29.0	28.3
平均	32.2±0.13	32.1±0.12

数を測定した。すなわち、約1gの新鮮胎盤を細分し、0.01%酒精加 Ringer 液約10ccを加え、Warburg 検圧計装置で、37.5°C 2時間振盪混和し、その前後の胎盤含有血液を前記方法で測定した。

実験成績

実験成績は第12表、第2図に示す如く、培養前最高42.4最低25.8平均32.3±0.13、培養後最高42.2最低26.4平均32.1±0.12と両者の間に実験誤差以上の差異を認める事は出来なかつた。

第2図 胎盤培養前後の含有血液「カ」価色素係数の変動



第4節 エストロゲン負荷による去勢婦人血液「カ」

「カ」と Hormone との直接又は間接的な関係については、今日尚、両者の生化学的作用機序が充分解明せられていないところであるが、両者の間に互に或は一方向的に、影響調節が行われていると推定する事は妥当であると思う。特に肝「カ」と Hormone との関連は、Adams⁵¹⁾、Begg⁵²⁾等、更に本邦に於いては石戸谷⁵³⁾、王子・和田・吉川⁵⁴⁾、山内⁵⁵⁾等によつて広範な報告に接するが、血液「カ」については本邦に於いて馬淵⁵⁾、山内⁵⁶⁾等の2, 3の報告を見るのみである。この事に鑑み私は比較的副作用の少い Estradiol benzoate 2.0mgを去勢婦人に投与し、その前後及び一定の時間的間隔において血液「カ」価色素係数を測定する事を企てた。すなわち、両側卵巢切除後2週間以上を経過した婦人に前記方法で血液「カ」価色素係数を測定し、直ちに Estradiol benzoate 2.0mgを筋注し、3, 6, 9, 12, 15, 24, 及び48の各時間後に於ける血液「カ」価色素係数を測定した。

実験成績

実験成績は第13表第14表及び第3図に示す如く、一定の変動を認める事は出来なかつた。

第5節 胎児血の「カ」

胎盤は母児両者の間に在つて、物質交換に重要な役割

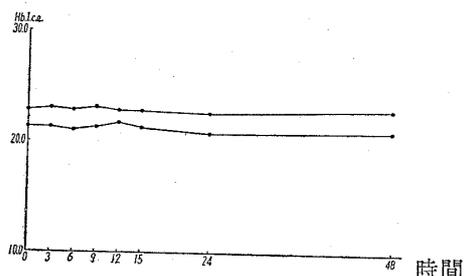
第13表 エストロゲン負荷による去勢婦人血液「カ」価色素係数 第1例

	注射前	3時間	6時間	9時間	12時間	15時間	24時間	48時間
Hb (%)	48	48	48	48	48	48	49	48
Cat. a.	10.2	10.2	10.1	10.2	10.4	10.2	10.2	10.1
Hb I. Ca.	21.3	21.3	21.0	21.3	21.7	21.3	20.8	21.0

第14表 エストロゲン負荷による去勢婦人血液「カ」価色素係数 第2例

	注射前	3時間	6時間	9時間	12時間	15時間	24時間	48時間
Hb (%)	85	84	85	85	85	85	85	84
Cat. a.	19.4	19.4	19.4	19.6	19.4	19.4	19.3	19.3
Hb I. Ca.	22.8	23.1	22.8	23.1	22.8	22.8	22.7	23.0

第3図 エストロゲン負荷による去勢婦人血液「カ」価色素係数



を演じているが、絨毛間腔を流れる母体血行と、絨毛細管内を流れる胎児血行とは、夫々独立した閉鎖循環系をなし、殆んど両者の間に交流はないと考えられている。又、胎児赤血球が母体と異なり、その産生部位等を異にする事は従来から考えられていた事であり、胎児赤血球内「カ」も当然母体のそれと含有量に於いて異っているのではないかと考え、次の実験を企畫した。すなわち、胎児血を妊娠初期より末期迄の20例につき、妊娠初期(Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ各月)、妊娠中期(Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ各月)、妊娠後期(Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ各月)の3群に分け、先の実験方法により、血液「カ」価色素係数を測定した。

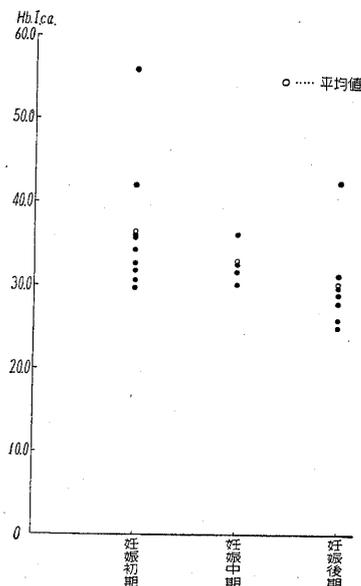
実験成績

実験成績は第15表、第4図に示す如く、妊娠初期最高55.9 最低29.8 平均36.5±2.72、妊娠中期最高36.2最低30.2平均32.7±1.28、妊娠後期最高42.4 最低25.2 平均

第15表 胎児血液「カ」価色素係数

No.	妊娠初期 Hb I. Cat. a.	妊娠中期 Hb I. Cat. a.	妊娠後期 Hb I. Cat. a.
1	32.6	31.6	42.4
2	31.6	30.2	25.8
3	55.9	36.2	31.2
4	30.6	32.6	29.0
5	42.0		30.0
6	35.8		28.1
7	34.2		25.2
8	29.8		
9	36.2		
平均	36.5±2.72	32.7±1.28	30.2±2.18

第4図 胎児血液「カ」価色素係数



30.2±2.18と夫々かなりの個体差が認められたが、概して、母体血に比し約1.5倍~2倍の高価を示した。特に妊娠初期が著明に増加し、月数の進むに従い次第に低下又は低下の傾向がある様に思われた。

第4章 各種ステロイド及び絨毛性性腺刺激ホルモン投与によるラット肝カタラーゼ

第1節 実験材料及び方法

使用動物として、生後75~80日、体重100g前後のWistar系成熟雌ラット20匹を用い、オリエンタル固型飼料を与え同一条件にて飼育し実験に供した。尚飼育環境の室温は、20°C内外となる様に努めた。

以上20匹の雌ラットを1群5匹として4群に分け、第1群には対照として、ゴマ油を毎日1回あて0.1ccを背部皮下脂肪組織に7日間連続注射し、第2群には Tes-

tosterone propionate を毎日1mgあてを同様7日間連続注射した。第3群としては、近年拾頭してきた蛋白同化Hormone 中4chlorotestosterone acetate (Macrobin) を毎日1mgあて同様7日間連続注射し、更に第4群として妊娠初期に対応するものとして、絨毛性性腺刺激Hormone (Primogonyl) (以下HCGと略)を1日20iuあて7日間連続注射した。以上の各群を最後の注射より24時間後一斉に断頭屠殺し、直ちに肝臓を取出し附着している血液を速かにガーゼにて拭い去り、その100mgを正確に秤量し、更に0.01%酒精加蒸留水で数回洗滌後、先の胎盤組織と同様操作によつて「カ」活性価を測定した。

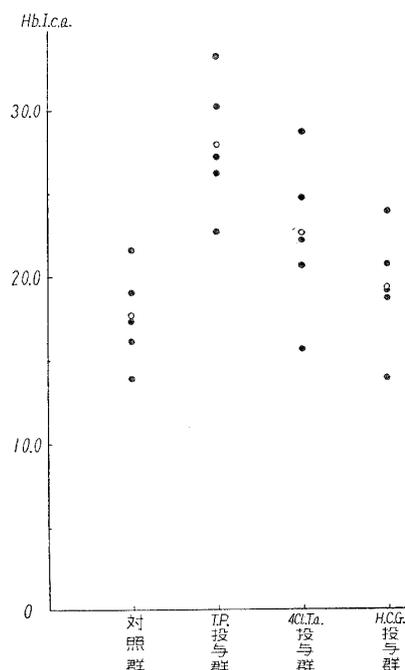
第2節 実験成績

実験成績は第16表、第5図に示す如く、第1群最高21.6最低13.7平均17.6±1.34第2群最高33.3最低22.9

第16表 各種ステロイド及び絨毛性性腺刺激ホルモン投与によるラット肝カタラーゼ

	No.	注射前体重 (g)	注射後体重 (g)	肝重量 (g)	肝 Cat. a.
第1群 (対照) oil solvent 0.1cc/ day	1	105	116	6.64	19.2
	2	100	115	6.28	16.1
	3	100	122	8.22	21.6
	4	100	122	7.51	13.7
	5	100	122	6.02	17.4
平均		101	119.4	6.93	17.6± 1.34
第2群 TP 1mg/day	1	105	124	7.86	22.9
	2	100	130	6.99	26.5
	3	100	118	7.52	30.2
	4	100	130	7.99	33.3
	5	100	120	5.50	27.2
平均		101	124.4	7.17	28.0± 1.76
第3群 4Cl. T.a. 1mg/T	1	105	125	7.37	24.7
	2	110	125	6.48	28.8
	3	100	115	6.27	20.8
	4	100	102	4.98	16.3
	5	100	124	7.54	22.4
平均		103	118.2	6.53	22.7 ±2.07
第4群 HCG 20i.u./ day	1	105	95	4.45	24.1
	2	100	108	6.61	13.9
	3	100	120	5.54	18.9
	4	100	116	6.53	19.2
	5	100	118	6.35	20.6
平均		101	111.4	5.90	19.3 ±1.64

第5図 各種ステロイド及び絨毛性性腺刺激ホルモン投与によるラット肝カタラーゼ ○……平均値



平均28.0±1.76第3群最高28.8最低16.3平均22.7±2.07第4群最高24.1最低13.9平均19.3±1.64と、Testosterone propionate 投与群に於いては対照群に比し著しく上昇を認め、4 chlorotestosterone acetate 投与群は Testosterone propionate 群と対照群の大むね中間の価を示したが、HCG投与群は対照群に比し若干上昇の傾向を認めたが著明な差位を認める事は出来なかつた。

第5章 考按と結論

以上の実験成績を総括すると、血液「カ」の生体内機構の解明せられていない今日、生理的意義に就いては幾多の不明な点があるが、妊娠が臓器の代謝作用に各種の変動を与え、就中、組織の生化学的機構に於いて、酵素及び酵素系の消長と密接な関係を持つと考える事は、当然窺えるところである。妊娠に於いて最も著明な変化たる胎盤組織の増殖及び胎盤より分泌される Hormone あるいは、Hormone 様物質が、母体に作用し、母体の代謝関係に変動をきたすと考える事は、けだし当然である。この点に関し諸家の報告を見ると、一定の見解が得られず、すなわち、Greenfield⁵⁷⁾等が妊娠動物の肝「カ」活性価を検圧計により測定した結果、意味ある変動を認めずと報じ、又、百溪・加藤・松原⁵⁸⁾も同様の見解を示しているが、浅野⁵⁹⁾は、絨毛水解物質をラットに食せしめ、肝「カ」の著明な上昇を認めておるが、実際妊娠ラット肝「カ」に於いては後半より末期にかけて、低下

を来たし、この事を胎仔数との関係に於いて、胎仔よりの肝「カ」低下因子の存在を推定している。又馬淵⁹⁾は、妊娠ラット肝「カ」に於いて1~2週は若干増加し、3週に於いて著明な低下を認めている。更に私のHCG投与によるラット肝「カ」の成績に於いては、HCG単独投与が必ずしも妊娠初期と全く同一状態を呈示しているとは云い難いかもしれないが、対照群に比しては若干上昇の傾向が見られたが、両者の間に殆んど有意の差位を認める事が出来なかつた。一方妊婦の血液「カ」については、花岡⁶⁰⁾は妊娠8カ月を谷とする低下の傾向を認めており、この関係を網内系の機能との関連に於いて説明しているが、徳橋⁷⁹⁾は妊娠に於ける赤血球内「カ」には変動がなく、妊娠に肝障害が併発した時、若干低下を来たすと推論している。又 Heller⁵⁹⁾も産婦人科領域での血液「カ」の変動を追求して、子癩、重症前子癩、子宮外妊娠、及び発熱流産等で低下する事を報告しており、足立⁶⁰⁾は妊婦の血清「カ」を追求し、血清「カ」の変動に関しては、有意の差位を認めていない。又蘇²⁷⁾等は妊娠末期に於いて血液「カ」の低下を見ている。以上の如く内外の報告は様々で一定の見解が得られていない。さて私の実験成績に於いて、血液「カ」価色素係数が、妊娠初期より次第に低下の傾向を示し、妊娠8カ月を谷として再び上昇の傾向を見、しかも、健康非妊婦に比し低価の傾向が見られた。この事は、先に述べた如く、胎盤より分泌される Hormone が母体内の各種臓器及び「カ」産生部位に影響を与え、引いては赤血球産生時に「カ」含有量を調節すると推定し得るのではなかろうか。「カ」と Hormone との関連性に於いては、近年内外の広範な報告に接するが、主として、Hormon と動物肝「カ」との関係で、血液「カ」に関しては、山内⁶⁰⁾、馬淵⁹⁾等の報告に接するのみである。これらの事を要約すると、Cortisone, Hydrocortisone 投与及び両側副腎切除後、肝「カ」の著明な低下を示し、Testosterone 投与により、概して肝「カ」の上昇を認め、Estrogen 投与に関しては、「カ」を低下せしめる。又 Methylandrostenediol 負荷に於いては肝「カ」の上昇を認めた報告と、著明な影響がないとする報告が見られ、ACTH負荷に於いては肝「カ」は何ら変化を受けないと云われている。更に私の成績に於いては、Testosterone propionate 投与群が対照群に比し著明な上昇を認め、4 chlorotestosterone acetate 投与群は、両者の中間に位する上昇が見られた。又、肝「カ」活性度の動揺が身体の発育障害とか肝肥大とかによつて

起るものでなく、非特異的な副腎刺激によつて現われる事を暗示すると述べているが、「カ」自体が分子量250,000の蛋白体であり、肝臓に於いて産生される事を鑑みる時、Testosterone 或は 4 chlorotestosterone の蛋白同化能がその産生を助長せしめたと考える事も可能ではなかろうか。「カ」が種々の Hormone により上昇又は低下させる事より、胎盤内より分泌される各種の Hormone が血液「カ」の上にも影響を与えるのではないかと考えられるが、各種 Hormone 相互の協調の下に、「カ」産生部位の合成機構に関与し、その結果が血液「カ」に影響し、8カ月を谷とする低下を招来せしめたと判断しうるのではないかと思う。たゞ私の成績からは、Estrogen の1回単独投与が血液「カ」価に何ら変動を与えなかつた事より、Hormone が直接血液「カ」の変動に影響を与えると考え事は困難であり、長期、持続的に作用せしめた時にこそ、血液「カ」の変動を惹起されると思われる。又、ある意味で8カ月が胎盤機能の最高期である事を鑑みる時、母体血液「カ」が8カ月に谷を示した事と、その意義は不明であるとしても、何らかの関連性を窺知するところではなかろうか。次に胎盤組織内「カ」の問題であるが、先に述べた如く、私の実験成績に於いては、組織内には殆んどないか、あつても極めて僅少であると思われた。浅野の報告に於いて、妊娠動物の胎盤組織「カ」が肝「カ」に比し、著るしく低価を示すが、胎仔肝「カ」に比し、高価を示すと報告し、胎盤が胎仔物質代謝に強度に対応していると推論し、馬淵も、妊娠ラットの胎盤が肝「カ」に比し低価を示していると報告しているが、前述の如く、血液含有の豊富な臓器から如何にして除血したかは、明確な記載がない。生体内の「カ」分布に於いて、代謝の中心である肝臓に最も高濃度に存在し、一方胎児の代謝の中心である胎盤に極めて僅少であると云う事は、何を意味するのであろうか。すなわち、肝臓も胎盤も代謝の中心である事には論をまたないが、機能に於いて前者は永久的臓器であり、後者は一過性のものであり、前者は主として母体を目的とするものであり、後者は胎児発育を目的とするものであり、又、これら臓器機能を調節している因子は明らかでないが、後者には胎児という考え方もあり、生化学的機構に於いて、又酵素学的には、必ずしも同一視すべきでないと思う。又胎盤の培養実験に於いては、短時間の事もあり、これのみにて速断する事は困難であらうが、その前後に於いて、含有血液「カ」色素係数に差位を認めなかつた事も、胎盤が生化学的

に直接血液「カ」の変動を左右させる物でない事を示唆するのであろう。最後に胎児血「カ」血色素係数の成績を見ると、母体血のそれに比し、全体として著明な高価を認め、特に妊娠初期に著るしい上昇が見られた事は、胎盤の酸素利用量はその初期に於いて高まっている事と相俟つて考える時、すなわち、胎盤の細胞分裂の生化学的過程に於いて、生理的に血液「カ」の需要の増加が存在する事を示唆しているのであろう。これらの事より、血液が組織の末端迄循環している事を併せて考えて、「カ」が細胞増殖の代謝過程に関与することが大きいと考え得るのではないかと思う。

以上私は、私の実験結果を総括して次の如く結論する。

- 1) 妊娠各月に於ける血液「カ」価血色素係数は、正常婦人のそれに比し、妊娠8カ月を谷とする低価を示した。
- 2) 人胎盤組織内「カ」は、極めて僅少であろうと思われた。
- 3) 人胎盤培養前後に於ける含有血液「カ」血色素係数には、変動が見られなかつた。

4) エストロゲン負荷により去勢婦人血液「カ」価血色素係数には、変動が見られなかつた。

5) 胎児血「カ」価血色素係数は、母体血に比し約1.5倍～2倍の高価を示し、特に妊娠初期に於いて上昇が見られた。

6) Wistar系成熟雌ラットに Testosterone propionate, 4 chlorotestosterone acetate 及びHCGを投与し肝「カ」を測定した結果、Testosterone propionate群は対照群に比し著明な上昇を認め、4 chlorotestosterone acetate 投与群は、両者の中間の価を示したが、HCG投与群は若干上昇の傾向が見られたが有意の差位は見られなかつた。

擧筆するに当り終始御懇篤なる御指導と御鞭撻並びに御校閲を賜つた恩師赤須文男教授に深く感謝の意を捧ぐると共に、貴重な御助言、御鞭撻を賜つた西田助教授、並びに教室員の方々に対し深甚なる謝意を表します。

文献は（子宮頸癌の血液「カ」に及ぼす影響に関する研究）に併せて掲載する。

(No. 1528 昭37・7・2 受付)