

妊娠晩期中毒症の本態に関する免疫学的、 特に補体学的研究

熊本大学医学部産科婦人科学教室（主任：加来道隆教授）

大学院学生 東 政 弘

概要 妊娠晩期中毒症の原因に関しては、これまで多くの研究がなされてきたが、未だ決定的な結論を見るに至っていない。本症の本態を免疫学的に解明しようとする研究も多数発表されている。中でも加来は多くの実験を積み重ねて、胎盤多糖体様物質（KPS）を抗原とするアレルギー性疾患であると結論したことは周知の如くである。一方近年の補体学の発展は目ざましく、多くの新知見が導入され、抗原抗体系に参与する補体の反応機序の研究は益々活発となつてきた。従つて著者は、中毒症の本態をアレルギーで説明しようとする加来及び共同研究者の研究に、更に新しい補体学を導入しようとして諸実験を行ない、以下の如き成績を得た。即ち、1) 中毒症患者の血清補体価を Mayer の50%溶血法で測定したが、本症患者では正常妊婦のそれに比べて、補体価は妊娠末期および分娩直後では低値で、産褥時では急昇しかつ大きな変動を示した。この成績は、中毒症に免疫現象が関与していることを示唆するものと考えられる。2) ヒト胎盤絨毛細胞が抗原性を有し、ヒト胎盤KPSとの間に共通抗原を持つことを、次の実験で証明した。即ち、抗ヒト胎盤KPS家兎免疫血清を作製し、これと満期産胎盤から分離したヒト絨毛細胞とを用い Immune Adherence（IAと略）反応を行なつて、陽性の所見を得た。またこのIA反応は鳥巣らの C_3 Inactivator により阻止されること、更に抗ヒト胎盤KPS家兎免疫血清をKPSおよびヒト胎盤絨毛細胞で吸収すると陰性化すること等を確認した。更に3) 中毒症患者血清中に胎盤絨毛細胞に対する自己抗体が存在することを、竹内らの方法に準じたIA法で証明し得た。4) 高橋や竹内らの蛍光標識補体第一成分法およびIA法で、中毒症患者腎組織における免疫反応の局在性を検討した。

緒 言

妊娠晩期中毒症（以下中毒症と略す）の原因に関しては、これまで多くの研究がなされてきたが、未だ万人を首肯させる結論を見るに至っていない。本症の本態を免疫学的に解明しようとする研究は、Veit et al. (1902)以来多くの学者によつてなされてきた。中でも Seegal et al. (1946)はラットの胎盤で家兎を免疫し、この抗胎盤抗体をラットに投与して実験的糸球体腎炎の発症に成功し、Lin (1947)は白鼠胎盤蛋白で白鼠を免疫した後、一定時間おいて妊娠させたところ、中毒症様症状のみならず、中毒症に近似の臓器病変を認めている。1947年加来は常位胎盤早期剝離の腎病変が、鈴木 (1943) の肺炎球菌多糖体による実験的腎炎に酷似していたことから、中毒症を胎盤多糖体を抗原とするアレルギー性疾患であろうと考え、各種実験でこれを実証した。一方、近年の補体学の発展は目ざましく、幾多の新知見が導入され、9つの補体成分、3つの補体阻害因子が分離精製さ

れ、抗原抗体系にこれらが参与する反応機序の研究が益々活発となつてきた。特に西岡 (1963) の Immune Adherence(以下IAと略)に関する研究は詳細を極めており、免疫反応としての感度が高いことから、免疫学研究の方法論的見地からも注目され、IAの生物学的意義は高く評価されている。従つて著者は、中毒症の本態をアレルギーで説明しようとする加来および共同研究者の研究に、更に新しい補体学を導入しようとして以下の実験を行なつた。すなわち、1)中毒症に免疫反応の関与があるかを伺い知るために、本症患者血清補体価の測定、2)胎盤絨毛細胞の抗原性、およびこれと加来のヒト胎盤多糖体様物質（以下KPSと略）との免疫学的相似性のIA法による検討、3) 同じくIA法による、中毒症患者の胎盤絨毛細胞に対する自己血中抗体の検索、4) 蛍光標識補体第一成分法およびIA法を用い、中毒症患者腎組織における免疫反応の局在性の検討を試みた。

I. 中毒症患者の血清補体価

(1) 実験材料および実験方法

測定の対象は、当科および熊本市内の公立病院産婦人科で診療を受けた中毒症患者53名、正常妊、産、褥婦95名、非妊婦7名の計155名（延べ228例）である。採血後、室温に30分、次いで4℃に1時間静置した後、低温で遠心して血清を分離した。補体測定方法はMayer（1961）の50%溶血法によったが、直ちに測定し得なかつた血清は密封してドライアイスに入れ、遅くとも採血後5日以内に測定した。

(2) 実験成績

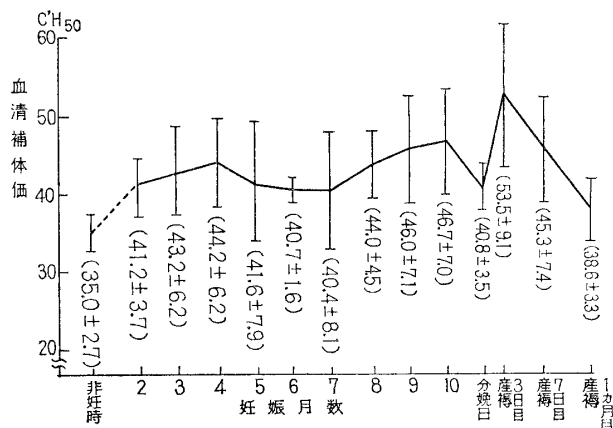
(i) 正常妊婦の血清補体価の日差変動：表1の如く2ないし4 C'H₅₀（以下 C'H₅₀ は略す）の日差で何れも中食前空腹時が中間値を示した。従って以後の症例では採血はすべて中食前に行なつた。

(ii) 正常妊婦の血清補体価：正常妊婦61例の補体価の平均値は、43.8±6.7で、非妊婦の平均値35.0±2.7に比べて有意に高く、妊娠月数別に

表1 C'H₅₀ の日差変動（正常妊婦）

症例	採血時 早 朝 空腹時	中食前	夕食後	日 差
1	32.5	33.5	36.0	3.5
2	34.0	35.0	38.0	4.0
3	28.5	29.0	31.0	2.5
4	36.0	37.5	39.5	3.5

図1 正常妊婦の血清補体価（妊娠月別推移）



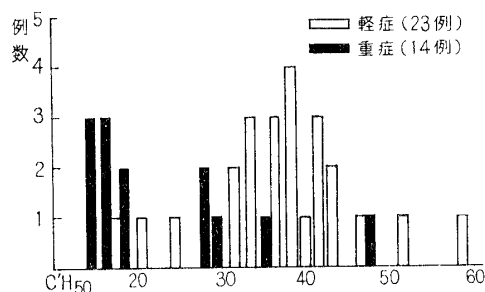
は5, 6, 7カ月の妊娠中期に稍低値となり、その後漸増し、分娩時に一時低下した後、産褥初期に最も高い値を示した（図1）。

(iii) 中毒症患者妊娠時の血清補体価：中毒症患者37例の血清補体価は17から58までの範囲に亘っているが、大部分の症例は40以下（75.7%）で、20以下が10例（27.0%）であつた。その平均値は31.2±9.3で、正常妊婦のそれよりも有意に低い。更にこれを昭和37年日産婦妊娠中毒症委員会の分類による軽症と重症（特殊型を含む）に分けて比較してみると、表2、図2に示す如く、重症例は軽症例に比べて明らかに低値を示した。

表2 中毒症妊婦の C'H₅₀

	例 数	C'H ₅₀ 平均値
中 毒 症	軽 症	23
	重 症	14
	計	37
正 常 妊 婦	61	43.8 ± 6.7
非 妊 婦	7	35.0 ± 2.7

図2 中毒症患者血清の C'H₅₀ 分布



(iv) 正常褥婦の血清補体価：34例（延べ46例）の成績は図1、表3に示す如く、分娩直後は40.8±3.5で、妊娠10カ月の46.7±7.0より一時低下し、その後産褥3日目に53.5±9.1と最高値を示した後、徐々に低下し、産褥1カ月では38.6

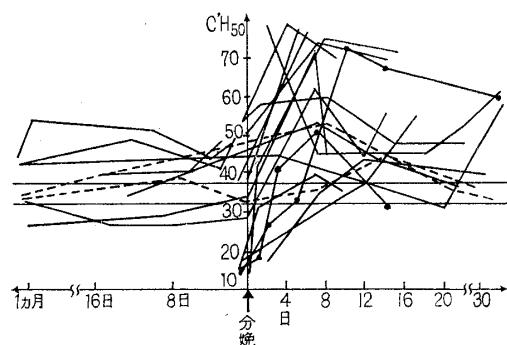
表3 中毒症褥婦の C'H₅₀ 平均値

	中毒症褥婦	正常褥婦
分 娩 時	28.3 ± 16.2	40.8 ± 3.5
産褥 1～2日	36.6 ± 20.9	46.0 ± 14.4
〃 3～6日	51.2 ± 19.3	50.1 ± 8.5
〃 7～21日	50.0 ± 13.8	49.0 ± 10.4
〃 22～40日	44.3 ± 9.3	38.6 ± 3.3

± 3.3となり、非妊時の値に近づく傾向を認めた。

(v) 中毒症患者産褥時の血清補体価：中毒症患者16例（延べ73例）の成績は表3に示す如く、分娩時は 28.3 ± 16.2 で妊娠末期よりやや低く、以後急激に上昇し、産褥3～6日では 51.2 ± 19.3 と高値を示し、産褥約1カ月でもなお 44.3 ± 9.3 で非妊時より高い値を示した。その標準偏差は中毒症妊婦および正常褥婦のそれに比べて大きい。中毒症患者16名、正常妊婦2名について、経時的に測

図3 妊娠中毒症患者血清補体価 同一症例の変動を示す（波線は正常妊娠例；非妊時の平均値は $35.0 \pm 2.7 C/H_{50}$ ）。



定した血清補体価の成績は図3に示す如くであつた。すなわち、中毒症患者の産褥時における補体価の変動は、妊娠中のそれに比べ、より大きな変動を示し、これを正常褥婦のそれと比較しても著しい変動を示す成績であつた。

II. ヒト胎盤絨毛細胞を抗原とするIA反応

ヒト胎盤絨毛細胞の抗原性およびこれとヒト胎盤KPSとの間の共通抗原性の有無を検討する目的で、先ずヒト胎盤より先述のKPSを抽出し、これで家兎を免疫して得た抗血清とヒト胎盤絨毛細胞との間でIA反応を行なつた。

(1) 実験材料および実験方法

(i) ヒト胎盤KPSによる抗家兎血清の作製：正常満期産胎盤より川崎一木佐貫(1967)の方法で抽出したKPSを、村上(1968)と同様な方法で Freund's incomplete adjuvantと共に家兎を免疫して抗血清をつくり、更にこれをAB血清で吸収後、非働化して用いた。免疫電気泳動法では、この抗ヒト胎盤KPS血清とKPSとの間に

は、原点附近に2本の沈降線を認めた。

(ii) ヒト絨毛細胞浮遊液の作製：分娩直後の満期産正常胎盤を臍帯静脈より流水および生食水で濯流して、出来るだけ血液を除去し、絨毛部分を細切して、これを0℃のヴェロナール緩衝液中で、眼科用ピンセットで軽く擦過し、浮遊してきた絨毛細胞のみを集め数回800～1,000 rpmにて遠心洗滌した。これをGVB⁺（至適濃度のCa⁺、Mg⁺イオンの入った、ゼラチン加、ヴェロナール緩衝液）に浮遊させ血球計算盤で、細胞数を算定し、濃度を $5 \times 10^5/\text{ml}$ に調整した。絨毛細胞浮遊液は実験毎に作製し、24時間以内に全て実験を終了するように心掛けた。

(iii) 補体：数匹のモルモットから心臓穿刺で得た血液より新鮮血清を分離し、これをプールして用いた。この血清を絨毛細胞で0℃下に1分、3分、10分の順に反応させて自然抗体の吸収を行ない、各反応毎に1,600 rpm、8分遠心し、最後に、12,000 rpm、30分高速遠心した上清を用いた。

(iv) 指示細胞（ヒトO型Rh(+)赤血球）：2倍量のAlserver液を添加したO Rh(+)血液型健康男子血液を、0.01M EDTA-GVB（エチレンジアミン四醋酸にゼラチン加ヴェロナール緩衝液を混じたもの）で3回遠心洗滌して白血球および血小板を除去した後、まず生食水で2回、更にGVB⁺で2回遠心洗滌して $2 \times 10^8/\text{ml}$ 血球GVB⁺浮遊液とした。

(v) IA実施法：竹内ら(1968)の方法に準じた。すなわち、小試験管に絨毛細胞浮遊液0.2 mlと抗KPS家兎血清0.2 mlを加え、恒温振盪器内で37℃、10分間振盪反応させた。判定はこれをピペットで良く攪拌した後、数滴スライドグラス上に取り鏡検した。

(vi) C₃ InactivatorによるIA反応阻止実験法：C₃ Inactivatorは国立ガンセンター鳥巢等(1967)がモルモット血清から分離精製したもの（Lot No. C₃#₂₁₋₁, Titer: 3,300 C/H₅₀相当）を使用した。先ず前記のIA法と同じく絨毛細胞に抗KPS家兎血清を反応させて後、補体（160倍稀

積) 0.4 ml を加えて37°C, 5分間 incubate した. 次にEDTA-GVBで2回洗滌した後, 同液 0.2 ml に再浮遊させ, 4倍稀釈のC₃ Inactivator 0.2 ml を加えて, それぞれ37°C, 60分, 180分, 360分, 600分 incubate した. 更に冷 EDTA-GVB で1回洗い, 冷 GVB* 0.4ml に再浮遊させ, ヒト赤血球 0.1ml 加えて37°C, 15分再度 incubate した後, (v) の場合と同様の操作で顕微鏡下に判定した.

(vii) 抗ヒト胎盤KPS家兎血清の吸収実験: 抗ヒト胎盤KPS家兎血清に, 生食水で倍数稀釈した各KPS溶液を等量加えて37°C, 60分 incubate して吸収した後, IA反応を行なった. また絨毛細胞およびヒトの肝, 腎, 肺, 筋肉, 脳等の各組織でも吸収を行なった. 後者のヒト臓器組織は, 事故死のため熊本大学法医学教室で解剖された成人女子からのものである. 吸収操作はこれら組織をGVB*中にてホモジネートし, これと抗KPS血清とを37°C, 60分 incubate 後, 遠心してその上清をIA反応に用いた.

2) 実験成績

(i) IA実験: 絨毛細胞と抗ヒト胎盤KPS家兎血清との間にIA反応陽性所見を得た. すなわち図4に示す如く, 絨毛細胞の周囲にロゼット状に指示細胞たる赤血球が附着している所見を得た. カバーガラスの上から鉛筆で叩いても絨毛細胞

図4 ヒト絨毛細胞と抗ヒト胎盤KPS家兎血清とのIA陽性. ヒト絨毛細胞の周りに指示細胞(ヒト赤血球)が附着している.

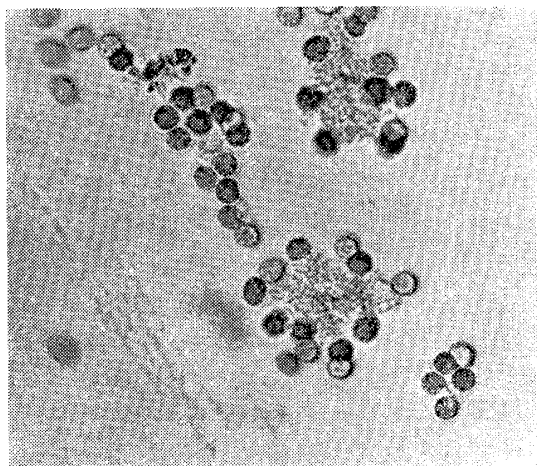


図5 ヒト絨毛細胞と抗ヒト胎盤KPS家兎血清とのIA陽性. ペンシルテスト試行中.

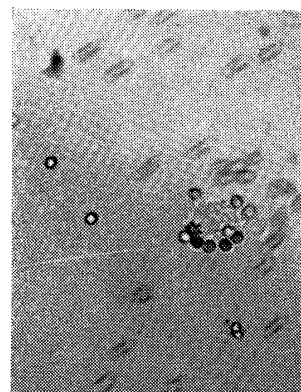


表4 ヒト絨毛細胞と抗ヒト胎盤KPS家兎血清とのIA反応

	反 応 術 式	判定
本実験	絨毛細胞+抗KPS血清+補体+赤血球	卅
対照1	絨毛細胞+GVB*+補体+赤血球	—
対照2	絨毛細胞+抗KPS血清+GVB*+赤血球	—
対照3	絨毛細胞+GVB*+GVB*+赤血球	—

胞に附着した赤血球は離れなかつた(いわゆるペンシルテスト陽性, 図5). 実験対照として, 絨毛細胞と補体だけ, 絨毛細胞と抗ヒト胎盤KPS家兎血清だけ, および絨毛細胞のみの反応ではIA反応陰性であつた(表4). 緩衝液をGVB*の代りに補体作用を阻止するEDTA-GVBを使用した反応ではIA陰性であつた. 次に抗ヒト胎盤KPS家兎血清および無処置家兎血清を倍数稀釈してIA反応を行なったが, 成績は表5に示す如く前者では256倍稀釈まで(++)陽性を示したが, 後者では(++)陽性を示したものはなかつた.

(ii) C₃ Inactivator によるIA阻止実験: 上記(i)がIA現象であることを確認するために本実験を行なった. 成績は表6に示す如く, C₃ Inactivator の作用時間が60分では対照と同じくIA陽性であつたが, 3時間および6時間ではIAが阻止された.

(iii) 抗ヒト胎盤KPS家兎血清の吸収実験: 成績は表7, 8に示す如く, 抗ヒト胎盤KPS家

表5 ヒト絨毛細胞のIA反応

血清倍數稀釈列	1×	2×	4×	8×	16×	32×	64×	128×	256×	512×	1024×	2048×
抗ヒト胎盤KPS家兎血清	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	±	—
非免疫家兎血清 No. 1	+	±	±*	—	—	—	—	—	—	—	—	—
非免疫家兎血清 No. 2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
非免疫家兎血清 No. 3	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—

* 0℃, 3~6時間後では(—)

表6 C₃ Inactivator によるIA阻止実験

C ₃ Inactivator の作用時間	ヒト絨毛細胞のIA	
	C ₃ Inactivator*	対照(EDTA GVB使用)
1時間	卅	卅
3時間	±	卅
6時間	±	卅
10時間	±	+

(* 4倍稀釈 0.2ml 使用)

(抗体は8倍稀釈抗KPS血清使用)

表7 KPS吸収後のIA反応

吸収に用いた KPSの濃度	* 1	2	4	8	80	320	800	1600	○
IA 反応	×	×	×	×	×	×	×	×	○
	—	—	±	±	+	卅	卅	卅	卅

* KPSの原液: 25mg/ml.

表8 各組織吸収後のIA反応

吸収 に用いた 組織	吸収後の抗KPS血清倍數稀釈										
	2	4	8	16	32	64	160	320	640	1280	×
絨毛細胞	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腎	±	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—
肝	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肺	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脳	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	—	—	—
筋肉	卅	卅	卅	卅	+	±	—	—	—	—	—
GVB* (対 照)	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	±	—	—

兎血清をヒト胎盤KPSで吸収するに、KPS 8倍稀釈まででは完全に吸収された。各組織による吸収では、絨毛細胞、腎、肝および肺では吸収さ

れたが、脳、筋肉では吸収されなかつた。

III. 中毒症患者血清と胎盤絨毛細胞とのIA反応

以上、IA反応を用いた実験から、ヒト絨毛細胞は抗原性を有することが証明されたので、このIA法を用いて、中毒症患者および正常妊婦の絨毛細胞に対する自己血清抗体の検出を試みた。

1) 実験方法および実験材料

IA法はIIの場合と同様に行なつた。血清は分娩時に採血し、56℃, 30分非働化したものを用い、以下2つの実験を行なつた。(i) 同種ヒト胎盤の絨毛細胞に対して、中毒症患者20例および正常妊婦14例の血清を反応させた。この場合の補体は、ヒト絨毛細胞で吸収したモルモット新鮮血清を用いた。(ii) 中毒症患者19例、正常妊婦27例について、自己胎盤の絨毛細胞に対して、それぞれの自己血清を反応させた。この場合の補体には自己新鮮血清を用いた。

2) 実験成績

(i) 中毒症患者血清の他人胎盤絨毛細胞に対するIA反応: その成績は表9の如くであつた。

表9 中毒症患者血清の同種(ヒト)胎盤の絨毛細胞とのIA

		例数	Ⅱ	+	±	—
妊娠中毒症	重症	10	3	2	0	5
	輕症	10	1	2	4	3
	計	20	4	4	4	8
正常妊娠		14	0	2	3	9

表10 ヒト絨毛の I. A. (自己絨毛細胞に対して)

		絨毛細胞 + 自己血清 + 自己補体				絨毛細胞 + 自己血清				絨毛細胞 + 自己補体				絨毛細胞 のみ				
		例数	+	+	±	-	+	+	±	-	+	+	±	-	+	+	±	-
妊娠中毒症	重症	7	1	4	1	1	0	0	1	6	0	1	2	5	0	0	0	7
	軽症	12	1	3	4	4	0	0	2	10	0	1	3	8	0	0	2	10
	計	19	2	7	5	5	0	0	3	16	0	2	5	13	0	0	2	17
正常妊娠		27	2	2	6	17	0	0	1	26	0	1	1	25	0	0	1	26
合計		46	4	9	11	22	0	0	4	42	0	3	6	38	0	0	3	43

すなわち、同種たるヒト成熟胎盤の絨毛細胞（抗原）に対し、中毒症患者血清20例の中4例が I A（+）を示した。尚4例の中1例が血清稀釈16倍まで、2例が8倍まで、残り1例が4倍までそれぞれ I A（+）陽性であった。これに対し正常妊婦血清14例では I A（+）を示したものは1例も認めなかった。

（ii）中毒症患者血清の自己胎盤絨毛細胞に対する I A 反応：成績は表10に示す如くで、（+）陽性を示したものが中毒症群では19例中2例（10.5%）であったのに対し、正常妊娠群では27例中2例（7.4%）であった。更に（+）以上の陽性を示したものは、中毒症群で19例中9例（47.3

図6 中毒症患者絨毛細胞と自己血清との I A 陽性（弱拡大）

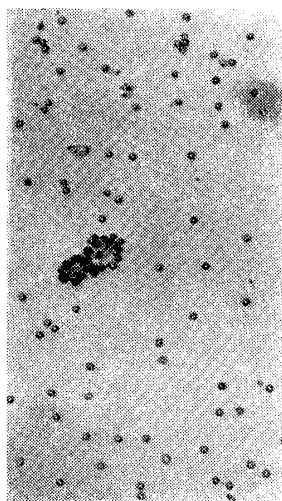
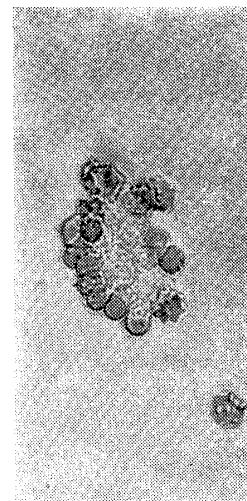


図7 中毒症患者絨毛細胞と自己血清との I A 陽性（強拡大）



%）正常妊娠群で27例中4例（14.8%）とその差は更に著明であった。図6、7はこれらの中、典型的 I A 反応を示したものである。実験対照として絨毛細胞に自己血清のみを加えたものではすべて陰性に終った。しかし絨毛細胞に自己補体のみを加えたものでは、中毒症患者2例、正常妊娠1例に（+）陽性という結果を得た。

IV. 中毒症患者腎における免疫組織学的検討

中毒症患者血清には、ヒト胎盤絨毛細胞に対する補体結合性抗体があるという実験成績から、胎盤と抗原類似性があるとされている腎組織にも免疫反応の局在性が考えられる。従つて中毒症の主要病変であり、且つ生検によつて比較的容易に

得られる腎組織について、抗原抗体反応の局在を蛍光標識補体第一成分法および I A 法で検討した。

1) 実験材料および実験方法

(i) 蛍光標識補体第一成分法：腎組織は経皮的腎生検で得、これを直ちに95%冷アルコールで固定し、次いで冷キシロールに通し、パラフィン包埋して連続組織切片を作製した。切片の一部は H.E. 染色を行なった。ヒト補体第一成分 (C_1) の分離は橘ら (1966) の方法に準じて行なった。分離した C_1 の力価は 3.2×10^{18} SFU/ml で、O.D. は 1.800 であった。 C_1 の蛍光標識法は高橋 (1966) や竹内ら (1968) の方法に準じた。すなわちヒト C_1 2.0ml に対し、Fluorescein Isothiocyanate (BBL 製) 120 γ /ml の濃度で炭酸一重炭酸緩衝液 (pH 9.5) に溶かした量を加えて、4°C で 6 時間攪拌し、終了後直ちに 4°C の低温室で Sephadex-G-25 medium のカラム (グルコース加 GVB* で飽和した 0.9×12 cm のもの) を通して遊離の色素を分離し、標識された C_1 の分画を集めた。蛍光標識された C_1 の活性は 1,000 ~ 3,000 $C'H_{50}$ であった。上記腎組織切片をキシロールによる脱パラフィン、アルコールによる脱キシロールを行なった後、蛍光標識 C_1 を滴下し、湿箱中で 37°C、3 時間反応させた。反応後 phosphate buffer saline で十分洗滌し、乾燥後、pH 9.5 の緩衝液グリセリン液で封入して蛍光顕微鏡 (Carl Zeiss 社製) 下に観察した。

(ii) I A 法：前記の方法に準じた。すなわち中毒症患者腎より絨毛細胞浮遊液と同様に腎細胞浮遊液を調整し、これに、自己血清、補体、ヒト赤血球を加えて行なった。

2) 実験成績

(i) 蛍光標識補体第一成分法：中毒症患者 4 名に試みたが、何れもビマン性の蛍光を認め、特異蛍光とは思われなかった。尚これらの組織所見は、教室瀬戸 (1964) の分類によれば 2 例は定型的中毒症病変像 (腫大膨化型) を示し、残りの 2 例が慢性型の像を示した。

(ii) I A 法を中毒症患者 2 名に行なったが、

2 例とも (±) ~ (+) であり、(++) 以上の陽性は示さなかった。

考 案

中毒症発症に免疫学的機序が関与しているか否かを知る一つの手掛りとして、従来患者血清中の補体価が注目されてきた。Goldschmidt-Fürstner (1931) は妊娠中では血清補体価が変動しやすく、かつ中毒症患者では正常妊婦に比べて補体価が低下するとし、教室の緒方 (1957) も同様に低下を認めたが、Thomson ら (1939) は両者間に差がなかったと報告している。これらの成績は測定法そのものが各人によつて違うため、現在の正確な $C'H_{50}$ の値と直接比較するには問題がある。 $C'H_{50}$ を用いて測定した竹内ら (1968) は中毒症患者の中、軽症例では低下していないと報告した。著者の成績では、妊娠末期の中毒症患者の血清補体価は、正常妊婦のそれに比べて低値を示し、しかも重症例では著明であった。藤井 (1968) はマウスの皮膚同種移植実験で血清補体価を測定した結果、移植後 10 日頃まで下降し、以後急速に上昇して正常レベル以上に達したと述べている。この成績は、同一中毒症患者につき経時的に補体価を測定した著者の成績、すなわち補体価が分娩直後に低下し、産褥時に急速に上昇し、正常レベル以上に達する変動を示したものと良く似ている。分娩時には陣痛の反復襲来で胎盤抗原の母体内侵入が促進されると考えられ、子癇発作も分娩時に起こり易いが、産褥初期にみられるこのような著明な補体価の変動は、K P S で妊娠家兔を免疫した後の補体価を測定した緒方 (1957) の成績とも一致しているが、これは胎盤抗原の母体内進入による抗原抗体反応による補体の消費によるものではないかと考えられる。もつとも血清補体価の変動は抗原抗体反応による補体の消費の他に、補体成分の産生、分解、排泄、更に補体の inhibitor や inactivator の問題も考慮して判断せねばならないが、著者の成績は中毒症には免疫現象が関与している事、を示唆するものである。

加来 (1952, 1953, 1967) およびその共同研究者は、妊娠中毒症は胎盤 K P S を抗原とするアレ

ルギー性疾患であろうと結論している。しかしながら中毒症患者血清中に自己胎盤KPSによる自己抗体の検出は未だ試みられていなかった。著者はこの点を検討するために、先ずヒト胎盤KPSとヒト胎盤絨毛細胞との間の抗原性の類似性を明らかにした後、中毒症患者血清中に自己胎盤絨毛に対する自己抗体の証明を試みた。自己抗体の検出には、微量の抗体をも証明できる高感度の免疫学的方法が必要である。IA法は試験管内に大量の補体を持ち込むことが許されるので微量の抗体で起こっている抗原抗体反応も拡大してみることができる。Nelson (1962) や西岡 (1963) らによると、これにより証明できる抗体の量は、沈降反応1に対しIA法では $1/1000$ であるという。しかしながらIA法は敏感な免疫反応だけに、非特異反応の起こりうる可能性も十分考慮する必要がある。従つて厳密な対照実験が要求される。上述の実験成績に示す如くヒト胎盤絨毛細胞とヒト胎盤KPS家兔免疫血清との間にIA反応が認められたが、この両者間の反応がIA反応であることは、1)補体を用いない対照実験では陰性であったこと、2)補体活性を阻害するEDTA-GVBを用いた実験では陰性であったこと、3)鳥巢らのC₃Inactivatorにより本反応が阻止されたこと、などから明らかである。本成績と、KPSおよびヒト絨毛細胞により抗ヒト胎盤KPS免疫血清が吸収された成績とから、ヒト胎盤絨毛細胞とヒト胎盤KPSとの間には共通抗原があると考えられる。また抗ヒト胎盤KPS家兔血清はヒトの各種組織、すなわち肝、腎、肺の何れでも吸収され得た事実は、Pressman et al. (1956) が抗胎盤血清にアイソトープを標識して妊娠ラッテに注射し、胎盤の外、肝、腎にも吸着されたことから、これらの臓器が胎盤と抗原性が類似していると考えた成績と併せ考えると興味深い。

従来の移植免疫の実験法からは、胎盤全体としては抗原性があるが、絨毛細胞には父親由来の移植抗原性がないとする報告が多かつた (Simmons et al.: 1963, Billingham: 1964)。これに対しHulka et al. (1961), Curzen (1968), Koren et al.

(1969) らは、蛍光抗体法を用いた実験で絨毛細胞にも抗原性があることを証明している。このように相反した成績は、胎盤絨毛細胞だけを分離することが容易でないことに原因があると考えられる。最近竹内ら (1968) はIA法および蛍光補体第一成分法を開発して、絨毛細胞に抗原性のあることを実証した。特に流産絨毛細胞には既に反応した抗体を証明し得たとし、更にIA法にて妊婦血清中に絨毛細胞に対する自己抗体を、20~45%に証明したという興味ある研究を発表している。著者も竹内らの方法に準じて、ヒト胎盤絨毛細胞を抗原として分娩時に採血した中毒症患者血清と作用させ、IA反応を行なつたが、その成績は中毒症患者19例中4例にIA(++)陽性を認めた。このことは胎盤絨毛細胞に対する抗体の存在を意味するもので、その抗体が同種である他の人の絨毛細胞と反応した結果と考えられる。従つて自己胎盤絨毛細胞と自己血清との間でIA反応を行なつてみたところ、IA(++)陽性が中毒症では19例中2例、正常妊婦では27例中2例に認め、(+)陽性は前者では7例後者では2例であつた。すなわち自己胎盤絨毛細胞に対する自己抗体が存在し、しかも中毒症例にその頻度が高いという成績が得られた。このうち中毒症2例、正常妊婦1例においては、絨毛細胞に自己補体のみを反応させた場合でもIA(+)を認めたが、この理由の1つは絨毛細胞に既に抗体が反応していた結果だとも考えられる。ここで考慮すべきことは、抗原に用いた細胞が確かに胎盤絨毛細胞と同定できるかということである。従つてこの点の検討をImmune Cytolysis et al. 他の免疫学的方法で確認する必要がある。Immune Cytolysis については絨毛細胞の組織培養を用いた古屋 (1968) の報告があり、著者の成績と同様妊婦に絨毛細胞に対する抗体の存在を示唆する成績を得ている。

中毒症患者に胎盤抗原および絨毛細胞に対する血中抗体を証明した報告は、加来他にも、蛍光抗体法を用いてHulka et al. (1963), passive hemagglutination test でWilken (1964), antiglobulin consumption test でVacarro et al. (1965)

等多くの人々があるが、組織レベルでの免疫反応、それに基づく組織障害についての報告は少ない。教室の清田(1967)は蛍光抗体法で中毒症患者の腎におけるIgGやfibrinogenの局在を証明し、著者も抗ヒトC₁蛍光抗体法を用いた実験で、中毒症患者腎にヒトC₁の局在することを知った(1967)。しかしながら本法はC₁の精度に問題が残るので、著者は高橋や竹内らの蛍光標識補体第一成分法とIA法を応用して中毒症腎での免疫反応の局在の有無を検討した。その成績は明らかな陽性所見を得るに至らなかったが、これは蛍光標識したC₁の活性が非常に低下することや、生検による腎組織がIA法を行なうに十分量の細胞数を得難いことによるとも思われる。今後症例を増し、また方法論的な改善を加えて検討すべきであると考え、腎組織が十分得られる機会があれば西岡(1964)のC₁ Transfer法を用いて腎細胞に反応した補体第一成分の定量をも行なうことができると考え、現在検討中であるが未だ症例が少なく発表するまでに至っていない。

将来、中毒症の本態を免疫学的機序で解明するためには、かかる組織レベルでの抗原抗体反応を追求して行くことが必要不可欠の条件であると考え。

結 語

(1) 中毒症患者の血清補体価は正常妊婦のそれに比べて、妊娠末期および分娩直後では低値を示し、産褥時では急速に上昇しかつ大きな変動が認められた。

(2) 抗ヒト胎盤KPS家兎血清とヒト胎盤絨毛細胞との間にIA反応を認めることから、KPSと絨毛細胞には共通抗原があると考え。

(3) 中毒症患者血清中に、自己胎盤絨毛細胞に対する自己抗体の存在を、IA法で証明し得た。

(4) 蛍光補体第一成分法およびIA法で中毒症患者の腎組織における免疫反応の局在を検討した。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師加来道隆教授に深甚の謝意を表します。また御指導、御鞭撻を戴いた本学大学院医学研究科長岳中典男教授に

感謝致します。終始御指導下さいました教室中山道男講師、ならびに補体学の手ほどきを戴きました国立ガンセンター西岡久寿弥博士、鳥巢要道博士に深謝致します。

尚、本論文の一部は第5回補体シンポジウム及び第21回日本産科婦人科学会総会において発表した。

文 献

- 藤井源七郎(1968): アレルギー, 17: 143.
 古屋恒雄(1968): 産婦の世界, 20: 148.
 加来道隆(1952): 日産婦誌, 4: 301.
 加来道隆(1967): 妊娠晩期中毒症とアレルギー, 第17回日本アレルギー学会総会会長講演要旨別冊.
 川崎俊一(1967): 日産婦誌, 19: 1229.
 清田裕史(1967): 日産婦誌, 19: 1235.
 木佐貫健一(1967): 日産婦誌, 19: 1206.
 村上昭八郎(1968): 日産婦誌, 20: 1495.
 中山道男, 鏡 輝雄, 東 政弘(1967): 日産婦熊本地方部会々報, 18: 14.
 西岡久寿弥(1964): アレルギー, 13: 285.
 西岡久寿弥, 橋 武彦, 岡田英親, 向島 達, 鳥巢要道, 荒田 孚, 近江和夫, 上山陽子(1966): 蛋白核酸酵素, 11: 1605.
 緒方泰三(1957): 日産婦誌, 9: 1489.
 瀬戸致行(1964): 日産婦誌, 16: 1039.
 園崎秀吉, 鳥巢要道, 西岡久寿弥, 白石 聡(1967): 医学のあゆみ, 63: 522.
 高橋守信, 真弓 忠, 古瀬礼子, 西岡久寿弥(1964) Minophagen Medical Review, 9: 97, 129.
 高橋守信(1966): アレルギー, 15: 342.
 竹内正七(1968): 産婦人科領域における宿主腫瘍関係の免疫病理学的研究, 第20回日本産科婦人科学会宿題報告要旨別冊, 32, 49, 161, 174.
 Billingham, R.E. (1964): New England J. Med., 270: 667, 720.
 Curzen, P. (1968): J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 75: 1128.
 Goldschmidt-Fürstner, P. (1931): Arch. Gynäk., 144: 302.
 Hulka, J.F., Hsu, K.C. and Beiser, S.M. (1961): Nature, 191: 510.
 Hulka, J.F. and Brinton, V. (1963): Am. J. Obst. & Gynec., 86: 130.
 Kaku, M. (1953): J. Obstet. & Gynaec. Brit. Emp., 60: 148.
 Koren, Z., Behrman, S.J. and Paine, P.J. (1969): Am. J. Obst. & Gynec., 104: 50.
 Lin, H.A.C. (1947): Am. J. Obst. & Gynec., 54: 97.
 Mayer, M.M., In Kavat, E.A. and Mayer, M.M. (1961): Experimental Immunochimistry, ed. 2, 133: Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.

- Nelson, R.A. Jr.* (1962): 2nd International-Symposium on Immunopathology, 233: V. Schwabe Co., Basel, Switzerland.
- Nishioka, K.* (1963): J. Immunol., 90: 86.
- Pressman, D. and Korngold, L.* (1956): J. Immunol., 78: 75.
- Seegal, C.B. and Loeb, N.E.* (1946): J. Exp. Med., 84: 211.
- Simmons, R.L. and Russel, P.S.* (1963): Am. J. Obst. & Gynec., 85: 583.
- Thomson, S., Arnott, W.M. and Matthew, G.D.* (1939): Lancet, 2: 734.
- Vacarro, R., Severi, F., Rossoni, R. and Lauro, V.* (1965): Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 41: 1008.
- Veit, J. und Scholten, R.* (1902): Zbl. Gynäk., 26: 169.
- Wilken, H.* (1964): Z. Geburtsh., 161: 113.
(No. 2328 昭45・1・12受付)
-