

羊水中磷脂質に関する臨床的検討 特に RDS および high risk pregnancy について

Study on Clinical Evaluation of Phospholipids in Amniotic fluid, Especially RDS and High Risk Pregnancy

岡山大学医学部産婦人科学教室（主任：関場 香教授）

江口 勝人 Katsuto EGUCHI 吉岡 保 Tamotsu YOSHIOKA
武田 佳彦 Yoshihiko TAKEDA 関場 香 Kaoru SEKIBA

概要 合計 478名の妊婦から 579例の羊水 tap を採取し、computer を使用して RDS 発症の risk を推計学的に求め、また種々合併症を有する high risk pregnancy における羊水中 lecithin-p 濃度について検討し次の如き成績を得た。

① 妊娠週数と RDS 発症の risk について 3 次関数の回帰判別式を求めたところ、理論的には妊娠 38 週以後は 1% の危険率で、RDS が発症する可能性は極めて少ないという結果を得た。妊娠 34 週までは 10% 以上の risk であるが、以後妊娠週数がすすむにつれて直線的に減少した。

② 羊水中 lecithin-p 濃度と RDS 発症の risk について同様に 3 次関数の回帰判別式を求めたところ、lecithin-p 濃度が 0.1mg% 以上であれば RDS が発症する可能性は非常に少ないという成績が得られた。すなわち lecithin-p 濃度 0.1mg% が RDS 発症の critical level である。

③ high risk pregnancy のうちでも高血圧型妊娠中毒症、Rh 血液型不適合妊娠および羊水過多では、羊水中 lecithin-p 濃度からみた場合、胎児の肺成熟は余り影響を受けないものと考えられる。

④ 糖尿病妊娠（軽症型）では、妊娠 38～39 週において lecithin-p 濃度は正常妊娠例に比べて有意に低値であり、また妊娠 40 週以後でも低値を示し、明らかに肺成熟の遅延が認められた。糖尿病妊娠例では 28 例中 8 例（28.6%）と高頻度に RDS が発症し、特に妊娠 37 週、38 週、39 週と胎令がすすんでいても RDS がみられたのが特徴的である。lecithin-p 濃度では 8 例中 2 例が critical level の 0.1mg% 以上でも RDS が発症し、また 6 例が体重 2,500 g 以上でも RDS が発症した。以上の結果から、糖尿病妊娠例では特に呼吸障害に陥る危険性が高いことを認めた。

緒 言

近年未熟児保育の進歩はめざましいものがあり、特に neonatal intensive care unit (ICU) が提唱されるようになり、次第に確立されてくるにつれて低体重児の死亡率は急激に減少している。しかし呼吸障害にもとづく死亡は依然として高率であり、我が国でも年間少なくとも約 6,000 人の新生児が Respiratory Distress Syndrome (以下 RDS と略す) で死亡しているのが現状である。従つて、周生期における RDS の出生前診断およびその治療は今日なお残された問題のなかでも最も重要なもののひとつであるといえよう。

この RDS の原因は肺 surfactant の欠乏である

ことは今日広く認められており、surfactant は肺胞内面に lining layer を形成し、終末呼気時にも肺胞が collapse に陥るのを防ぐ働きをしている。胎児は子宮内ですでに自らの肺で surfactant を産生し、肺胞液中に分泌しており、ヒト羊水中では妊娠 35～36 週にかけて surge がみられ、妊娠末期には約 8 倍にも達するのである（江口ら 1976）。

著者ら（1976）はすでに、surfactant の主成分である lecithin、特に surface active lecithin (acetone precipitable lecithin) を surfactant marker として測定して、実際臨床的に RDS との関係を検討した結果、妊娠 36 週以前のいわゆる早産児に圧倒的に多くの RDS が発症し、lecithin-p

濃度が 0.1mg%以下が R D S 発症の危険区域であることを報告した。

そこで今回, computer を使用して R D S 発症の risk を推計学的に求め, また種々合併症を有する high risk pregnancy における羊水中の lecithin-p 濃度について検討し興味ある知見を得たので報告する。

研究対象および方法

1) 研究対象

対象とした症例は Medical College of Georgia の Perinatal Center (主任, Nelson G.H. 教授), および岡山大学医学部附属病院産科に入院分娩した妊婦である。478名の妊婦から 579例の羊水 tap を採取したが, このうち383例は経腹壁的に, 196例は分娩時に経腔的に得た。

これらの症例のうち全く合併症を有しない正常妊婦は 306名であり, 306の羊水 tap はすべて羊水採取後72時間以内に分娩したものである。合併症妊婦例としては, 妊娠中毒症妊婦93名, 糖尿病合併妊婦30名, Rh 血液型不適合妊婦39名, 羊水過多妊婦10名であつた。また, 羊水採取後72時間以内に分娩に到つた羊水 tap は, それぞれ妊娠中毒症88例, 糖尿病合併妊娠28例, Rh 血液型不適合妊娠39例, 羊水過多9例であつたが, これら high risk pregnancy では連続的に羊水穿刺を行なつたため, 合計としての羊水 tap は妊娠中毒症 133例, 糖尿病合併妊娠54例, Rh 血液型不適合妊娠71例および羊水過多15例であつた。

なおいくつかの合併症を同時に有する症例, 例えば糖尿病患者で, しかも妊娠中毒症をも合併しているような症例では, 症状が重いと考えられる方のカテゴリーに入れた。

また羊水穿刺で母児に重篤な合併症を起した症例は認めなかつた。

2) 研究方法

得られた羊水 tap はできる限り速やかに 1,500 rpm にて10分間遠心分離して, その上清を磷脂質の測定に供した。

この上清 9 ml から Bligh & Dyer (1959) の方法により脂質を急速抽出したのち乾固した。そ

の後 Gluck et al. (1967) の方法によつて cold acetone を加え30分間冷凍庫に放置した。その後 3,000rpm で15分間冷凍遠沈してその沈殿を窒素ガスで完全に乾固したのち, 1 ml の Chloroform にとかした。薄層クロマトグラフィーにて Chloroform: MeOH: Acetic acid: H₂O = 400 : 200 : 48 : 16の展開液の中で展開分離した。これに Molybdenum blue の spray を噴霧して青色を呈した lecithin の分画をかきとり, 濃硫酸を加えて digest し, Morrison (1964) の方法によつて遊離の磷として, spectronic colorimeter で 822m μ の波長の吸光度で測定した。従つて lecithin の単位はすべてmg% lecithin phosphorus (以下 leci-

表1 R.D.S. の症例

Gestation (weeks)	Body Weight (gm.)	Lecithin (mg% Lec.P.)	Complication
28†	995	0.072	
29†	865	0.004	
30†	1296	0.020	
31†	1220	0.031	
32	1268	0.013	Toxemia
32	1680	0.012	Toxemia
32	1694	0.025	
32	1300	0.020	
33†	1750	0.034	Rh sensitized
33†	2350	0.023	Diabetics
34	1568	0.062	
34	2640	0.009	
34	2078	0.006	
35†	1900	0.006	
35	2315	0.049	
35	1411	0.073	
35	2760	0.015	
36	1580	0.010	
36	2970	0.020	
36†	2512	0.011	
36†	3605	0.106	Diabetics
36	2236	0.066	Diabetics
36	3292	0.058	Diabetics
36	3160	0.025	
36†	4058	0.063	Diabetics
37	3632	0.057	Diabetics
38	2864	0.087	Diabetics
39	3270	0.154	Diabetics

† died of R.D.S. (Hyaline Membrane Disease)

thin-p mg%と記す)であらわした。

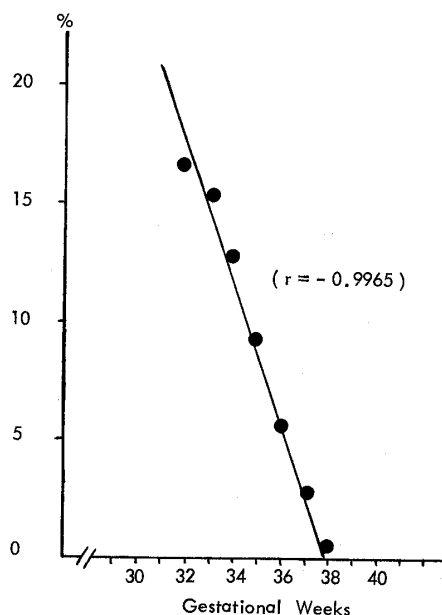
今回の対象例のうち羊水採取後72時間以内に分娩したものは440例あり、そのうちRDSの発症したものは28例であつた。このRDSの診断は小児科医が臨床的所見および胸部X線写真によつてくださったものである。またRDSで死亡した10例の新生児は全例剖検を施行し、肺硝子膜症(Hyaline Membrane Disease)と診断された(表1)。

研究成績

I. RDS発症のriskについて

1) 妊娠週数とRDS発症のrisk(図1)

図1 Risk of R.D.S. Vs Gestational Weeks



羊水採取後72時間以内に分娩したものの440例について回帰判別式を求めたところ、3次関数では次のように成式化された。

$$\text{risk of RDS} = f(\text{Week})$$

$$\begin{aligned} &= \beta_0 + \beta_1 W + \beta_2 W^2 + \beta_3 W^3 \\ &= -3428.86 + 300.02W - 8.63W^2 \\ &\quad + 0.082W^3 \end{aligned}$$

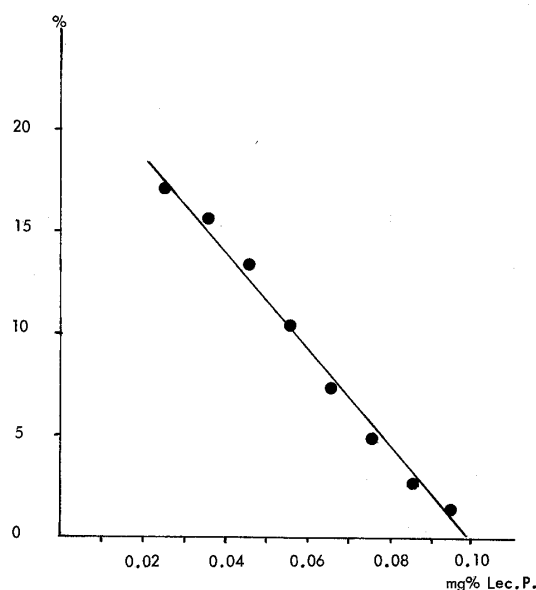
(但し、WはWeek)

このようにして各妊娠週数からみたRDS発症のriskを求めると、式の上からは理論的にみると妊娠38週以後は1%の危険率で、RDSが発症す

る可能性は極めて少ないという結果を得た。また妊娠34週までは10%以上のriskであるが、以後妊娠週数がすすむにつれて直線的に減少した。従つて妊娠週数(胎令)が若い程RDSが発症し易いといえる。

2) 羊水中 lecithin-p 濃度とRDS発症のrisk(図2)

図2 Risk of R.D.S. Vs Lecithin Concentration



次に羊水中 lecithin-p 濃度とRDS発症のriskについて同様に検討したところ、次のような3次関数の回帰判別式が得られた。

$$\text{risk of RDS} = f(\text{Lecithin})$$

$$\begin{aligned} &= \beta_0 + \beta_1 L + \beta_2 L^2 + \beta_3 L^3 \\ &= 12.136 + 4.675L - 1.217L^2 \\ &\quad + 0.06455L^3 \end{aligned}$$

(但し、LはLecithin)

これによると数式の上からでは羊水中 lecithin-p 濃度が0.1mg%以上であればRDSが発症する可能性は非常に少ない。一方、グラフで示した直線部分における lecithin-p 濃度の最低値である0.025mg%では約17%程度のriskでRDS発症が予測される。

また実際に、羊水採取後72時間以内に分娩した症例440例の中で、羊水中 lecithin-p 濃度が0.1mg%以上であつたものは304例(69.1%)あり、

そのうちRDSの発症したものは2例(0.6%)であつた。羊水中 lecithin-p 濃度が 0.1mg%未満であつた症例は 136例(30.9%)あり、そのうちでRDSの発症したものは26例(19.1%)と高率であつた。

II. high risk pregnancy における羊水中 lecithin-p 濃度とRDSについて

まず正常妊娠例(何ら合併症を有しない) 306例のうちRDSが発症したものは17例(5.6%)であり、これら17例はすべて妊娠36週以前の早産例であつた。すなわち、満期産 185例の中では1例もRDSは発症せず、早産 121例中17例(14.0%)にRDSがみられた。また生下時体重 2,500g未満の未熟児は62例(20.3%)であつたが、そのうちRDSが発症したものは11例(17.7%)と2,500g以上の児 244例におけるRDS発症頻度2.0%に比較して高率であつた。

1) 妊娠中毒症(表3, 図3)

高血圧型を主体とする(最高血圧 140mmHg, または最低血圧90mmHg以上)妊娠中毒症妊婦93名からの羊水 tap 133例の検討では, lecithin-p 濃度はいずれの週数においても正常妊娠例と変らず有意差を認めなかつた。羊水採取後72時間以内に分

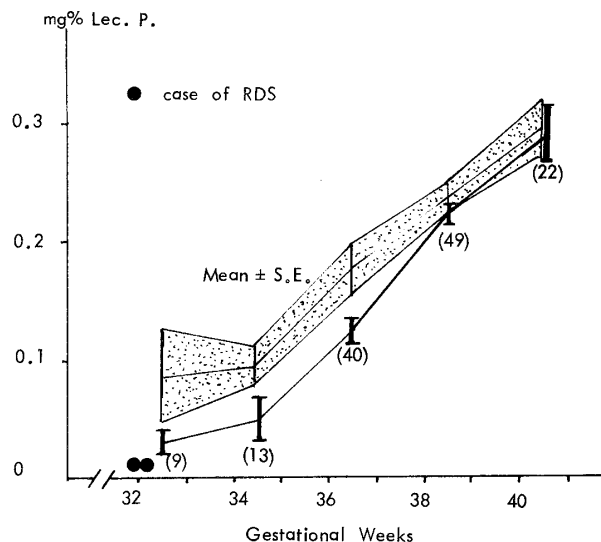
表2 正常妊娠例における羊水中 Lecithin 濃度

Gestation of Weeks	Number (n=306)	Lecithin concentration (mg% Lec.P.) M±S.E.
32~33	10	0.089±0.043
34~35	19	0.093±0.017
36~37	44	0.175±0.021
38~39	118	0.238±0.014
40or>	115	0.292±0.027

表3 妊娠中毒症例における羊水中 Lecithin 濃度

Gestation of Weeks	Number (n=133)	Lecithin concentration (mg% Lec.P.) M±S.E.
32~33	9	0.035±0.006
34~35	13	0.051±0.016
36~37	40	0.124±0.013
38~39	49	0.223±0.015
40or>	22	0.313±0.036

図3 Lecithin Concentration of Toxemia



娩した妊娠中毒症妊婦88例の中で2例(2.3%)のRDSがみられたが、いずれも早産未熟児であり、また羊水中 lecithin-p 濃度もきわめて低値であつた。

2) 糖尿病妊娠(表4, 図4)

糖尿病妊娠は30名あり、その内訳は class A 18例, class B 9例および class C 3例とすべて軽症のもので、重症型のはみられなかつた。

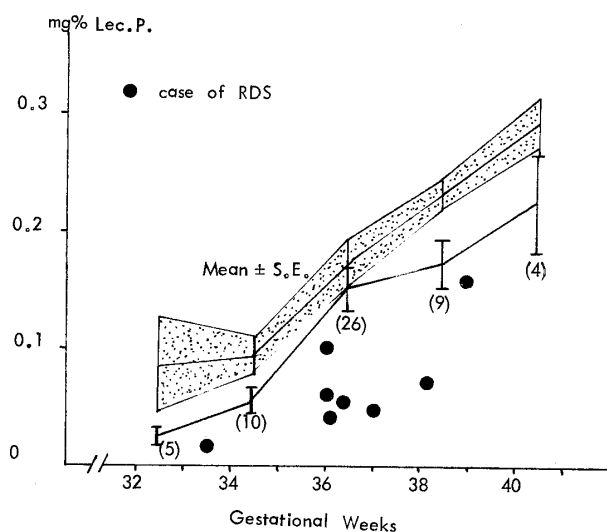
羊水 tap 54例の検討では、妊娠38~39週において lecithin-p 濃度は 0.174 ± 0.048 mg%と、正常妊娠例の 0.238 ± 0.014 mg%に比べて有意に ($p < 0.05$) 低値を示し、また妊娠40週以後でも有意性はみられないが低値であつた。

羊水採取後72時間以内に分娩した28例のうち、RDSは8例(28.6%)と高頻度であり、特に妊娠週別にみると、妊娠32週から妊娠41週の間では妊娠36週に4例(50%)と最も多く発症した。ま

表4 糖尿病妊娠例における羊水中 Lecithin 濃度

Gestation of Weeks	Number (n=54)	Lecithin concentration (mg% Lec.P.) M±S.E.
32~33	5	0.021±0.003
34~35	10	0.055±0.008
36~37	26	0.164±0.027
38~39	9	0.176±0.048
40or>	4	0.231±0.034

図4 Lecithin Concentration of Diabetics



た、それぞれ妊娠37週、38週、39週に1例ずつRDSがみられるのが特徴的である。lecithin-p濃度からみると8例のうち6例が0.1mg%以下であつたが、他の2例はそれぞれ0.154mg% (妊娠39週)と0.106mg% (妊娠36週)と0.1mg%以上でもRDSが発症した。児の体重からみると、8例のRDSのうち2例(25%)が体重2,500g未満の未熟児であつたが、他の6例(75%)は体重2,500g以上の児であつた。

3) Rh 血液型不適合妊娠 (表5, 図5)

Rh血液型不適合妊娠例における羊水中lecithin-p濃度のパターンは、正常妊娠例に比べて全く差を認めなかつた。妊娠33週に1例(2.6%)のRDSがあつたが、これは児体重1,750gの早産未熟児であり、lecithin-p濃度も0.031mg%と低値であつた。

4) 羊水過多 (図6)

分娩時羊水が800ml以上と推定された妊婦10

表5 Rh 血液型不適合妊娠例における羊水中 Lecithin 濃度

Gestation of Weeks	Number (n=71)	Lecithin concentration (mg% Lec. P.) (M±S.E.)
32~33	21	0.048±0.010
34~35	19	0.078±0.013
36~37	21	0.157±0.035
38~39	6	0.220±0.027
40or>	4	0.488±0.046

図5 Lecithin Concentration of Rh sensitized

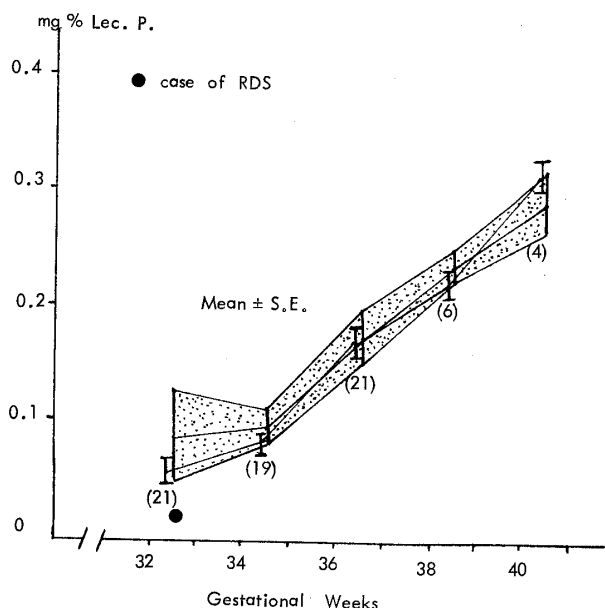
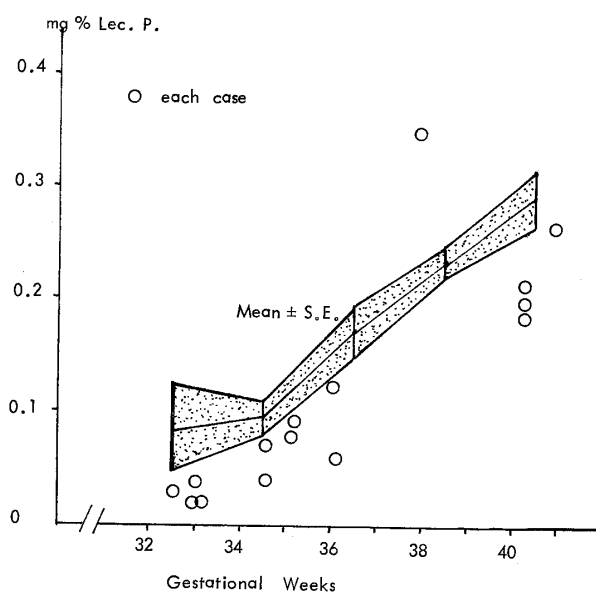


図6 Lecithin Concentration of Polyhydramnions



名からの羊水 tap 15例の検討では、14例は正常例の分布区域よりも低い lecithin-p 濃度を示したが、例外的に1例のみ lecithin-p 濃度 0.390mg% (妊娠38週)と高値であつた。しかし羊水過多の妊娠例からはRDSは1例も発症しなかつた。

考 案

妊娠末期には羊水中の磷脂質、特に lecithin 濃度は妊娠早期よりも数倍高いことは諸家の一致した見解であり、このことは著者ら (1976) もす

に報告した。しかしRDSに罹患した児の場合、その羊水中 lecithin 濃度は低値であつて、事実肺硝子膜症の児の肺 lecithin 量はきわめて少ない (Boughton et al. 1973)。このような児では胎児期における肺の成熟障害、あるいは肺の未熟性による surfactant の欠乏が考えられている。

今日、胎児の肺成熟度を評価する方法としては、羊水中 lecithin-sphingomyelin ratio (L/S ratio) または lecithin 濃度の定量、あるいは臨床的に最も簡単で且つ迅速である Clements et al. (1972) の開発した shake test が用いられている。

Gluck et al. (1971) は L/S ratio は RDS の発症ときわめてよく相関し、その適中率は 100% であつたと報告したが、その後数多くの追試が行われた結果、彼等の報告を支持するものと、逆に RDS との相関性を否定する報告 (Nakamura et al. 1972, Roux et al. 1973) とに分かれ、必ずしも一致した結論に達していない。

著者らは L/S ratio と lecithin-p 濃度を同一症例で同時に測定して比較検討した (江口ら 1976)。その結果、L/S ratio は従来多くの報告の通り胎令とともに漸時増加する傾向がみられたが、serial に測定した個々の症例では増減の変動が大きく、胎令とともに増加しないものもあつた。また実際臨床的に RDS との相関をみても、L/S ratio の高い値であつても RDS の発症した症例があり、満足した結果は得られなかつた。一方、lecithin-p 濃度については、28例の RDS のうち1例を除いた27例は妊娠各週における平均値よりも低値であり、しかも26例が0.1mg%以下であつたことから RDS 発症の critical level は 0.1mg% であることが推定された。このような事実から、胎児の肺成熟度の診断法としては L/S ratio よりも lecithin-p 濃度の方がより正確であり信頼性が高いと考えている。

そこで今回 computer を用いて RDS 発症の risk を求めたところ、計算上からは羊水中 lecithin-p 濃度が 0.1mg% 以上であれば RDS 発症の可能性は非常に少ないという成績が得られた。Nelson

(1975) は RDS 発症の risk と、著者らと同じ測定法による lecithin-p 濃度との関係を $\log Y = -1.0187 - 0.0101X$ (但し X は RDS の risk, Y は lecithin-p 濃度) の式であらわしており、これによればやはり lecithin-p 濃度が 0.1mg% 以上であれば RDS は発症し難いことを示している。しかし彼の式によれば、lecithin-p 濃度が 0.01mg% の場合 100% の確率で RDS が発症することになつて、実際臨床とは必ずしも一致しない。そこで著者らは 3 次関数で成式化した結果、臨床的にも非常に満足すべき成績を得ることができた。

著者らの測定した lecithin-p 濃度の critical level である 0.1mg% は lecithin 量に換算すると 2.5mg/100ml となる。これは Bhagwanani et al. (1972) の critical level である 3.5mg/100ml に比較するとやや低い値であるが、彼等は total lecithin として測定したものであり、著者らの如く acetone 処理を行えば、その値は非常に近似したものになるものと考えられる。

また、RDS は早産児に圧倒的に多く発症しており、著者らの症例でも 28 例中 25 例が妊娠 36 週までの早産児であつた。Usher (1971) の報告でも 16 例の RDS のうち全例が妊娠 36 週までの早産児であつたという。

このようにいわゆる胎令による未熟性が RDS 発症の重要な要因のひとつであると考えられるところから、胎令と RDS 発症の risk を computer によつて求めた。その結果妊娠 34 週までは 10% 以上の risk であるが、それ以後は直線的に減少して妊娠 38 週以後になると 1% の危険率で RDS の発症はみられないという計算になつた。従つて、胎令からだけみれば、RDS の予防のためには早産を極力防止する必要性が痛感される。

こうして出生前に胎児の肺成熟度を評価することは可能となり、さらに最近では胎児肺の成熟を促進させる factor, 例えば前期破水 (Bauer et al. 1974) や羊水感染 (Kotas 1973) あるいは glucocorticoid (Liggins et al. 1972) や thyroxine (Wu et al. 1971) 等、また逆に肺成熟を抑制する factor が注目されている。そこで種々の合併症を有する

妊婦の羊水を分析することによつて、これら high risk pregnancy において胎児の肺成熟がどのような影響を受けるかを検討した。

先ず妊娠中毒症であるが、高血圧型を主体とした 133例の羊水 tap では、正常妊娠例に比べて lecithin-p 濃度からみた肺成熟の抑制は認められなかつた。一般に高血圧型の妊娠中毒症の場合、胎盤での物質交換が障害され、児は SFD であることが多く、このような胎児は子宮内で慢性的な stress の環境下におかれているとされている。その結果、胎児自身の副腎機能が早くより発動されて内因性の corticosteroids の分泌が高まり、critical period (Baden et al. 1972) が過ぎていれば胎児の肺成熟に対して促進的に作用するものと推測される。

Gluck et al. (1973) も慢性妊娠中毒症や腎性高血圧症の妊娠例では、胎児の肺成熟が促進されると報告している。事実、著者らの成績でも妊娠中毒症例における RDS の発症頻度は 2.3% と正常妊娠例の 5.6% よりもやや低い頻度であつた。

また Rh 血液型不適合妊娠例でも、羊水中の lecithin-p 濃度は正常妊娠例と比較して全くその差を認めなかつた。本症ではむしろ、胎児の肝臓の成熟、羊水中ではビリルビンの level の方がより重要である。ただ胎児水腫例では肺成熟が抑制されるという報告がみられるが著者らの症例の中には含まれていない。

臨床的に羊水過多の診断は容易でないで、日本産科婦人科学会の勧告に従つて、羊水が 800ml 以上と推定された症例について検討した。希釈されたためか lecithin-p 濃度は比較的 low 値を示したものが多いが、RDS は 1 例も発症しなかつた。これらの lecithin-p 濃度を正常羊水量に換算すると約 2～3 倍に相当するものと考えられ、critical level を越えることが期待される。

以上の結果から、羊水中 lecithin-p 濃度から肺成熟をみた場合、high risk pregnancy の中でも妊娠中毒症、Rh 血液型不適合妊娠および羊水過多では殆ど影響を受けず、高血圧型の妊娠中毒症例ではむしろ促進されるものと考えられる。

さて、糖尿病妊娠例では妊娠 38～39 週において、同時期の正常妊娠例に比べて lecithin-p 濃度は有意に low 値であり、また妊娠 40 週以後でもやはり low 値を示しており、明らかに肺成熟の遅延が認められた。今回の糖尿病妊娠例はすべて class A, B, C の軽症型であり、Gluck et al. (1973) の報告と一致した成績が得られた。さらに彼等は class D, E, F 等の重症型の場合は逆に肺成熟が促進されると報告しているが、著者らの症例の中には含まれていない。このように軽症型の糖尿病妊娠例に限つてのみ肺成熟の遅延がみられるのであるが、その因果関係については現在明らかでない。

著者らの成績でも、軽症型の糖尿病妊娠例 28 例中 8 例と高頻度で RDS が発症しており、妊娠 37 週、38 週、39 週にそれぞれ 1 例ずつの RDS がみられるのが特徴的である。すなわち軽症型の糖尿病妊娠例では、胎令がすすんでいても RDS が発症しているのである。羊水中 lecithin-p 濃度からみると、critical level の 0.1mg% 以上であつても 2 例の RDS が、また児体重が 2,500 g 以上であつても 6 例の RDS が発症している。

従つてこのような症例では、福田ら (1972) の報告の如く surfactant (dipalmitoyl lecithin) と lecithin-p の間には解離があるのかも知れない。あるいは児の体重は 2,500 g 以上であつても、肺組織自体の病理学的および物理化学的な未熟性、例えば肺組織の深在性血管、肺胞上皮の形態や酵素誘導等の未熟性、さらには酸塩基障害による acidosis の有無が関与しているものと考えられる。

Hagbard (1961) は糖尿病妊娠における児の死亡率から検討して、妊娠 36 週の後半から妊娠 37 週の前半に分娩すべきであると報告している。特に軽症型の糖尿病妊娠では、児は異常に大きく発育することが多く、分娩障害を起し易いこともその理由のひとつであるが、著者らの成績の如く胎児の肺成熟という点からみても、妊娠 38 週以後も児の肺成熟は期待し難いのである。ここで糖尿病妊娠において、妊娠 36 週から妊娠 37 週に分娩させることの妥当性が裏付けされたといえよう。しかし

いずれにしても軽症型糖尿病妊娠の児では高頻度にRDSがみられるのが現実であり、将来この予防治療法が確立されることを期待するものである。

稿を終るに臨み御協力いただいた Nelson G.H. 教授 (Augusta Georgia USA) に深謝します。また computer によるデータ処理に御助力いただいた岡山大学電子計算センター、川端親雄助教授、竹内正樹先生に深く感謝します。

なお本論文の要旨は第28回日本産科婦人科学会中国四国合同部会（於松江）、および第1回日本界面医学会学術研究会（於東京）で発表した。

文 献

江口勝人, 小川達博, 吉岡 保, 関場 香 (1976):
日産婦誌, 28, 154.

福田瑞穂, 平谷良樹, 岡本樹身, 小川雄之亮, 小川次郎 (1972): 医学と界面活性, 3, 120.

Baden, M., Bauer, C.R., Colle, E., Klein, G., Taeusch, H.W. and Stern, L. (1972): Pediatrics, 50, 526.

Bauer, C.R., Stern, L. and Colle, (1974): Pediatrics, 53, 7.

Bhagwanani, S.G., Fahmy, D. and Turnbull, A.C. (1972): Lancet, 1, 7743.

Bligh, E.G. and Dyer, W.J. (1959): Canad. J. Biochem. Physiol., 37, 911.

Boughton, K., Gandy, G. and Gardner, D. (1970): Arch. Dis. Child., 45, 311.

Clements, J.A., Platzker, A.C.G., Tierney, D.F., Hobel, C.J., Creasy, R.K., Morgolis, A.J., Thibeault, D.W. and Tooley, W.H. (1972): New Engl. J. Med., 286, 1077.

Gluck, L., Motoyama, E.K., Smith, H.L. and Kulovich, M.V. (1967): Pediat. Res., 1, 237.

Gluck, L., Kulovich, M.V., Borer, R.H., Brenner, R.H., Anderson, G.G. and Spellacy, W.N. (1971): Amer. J. Obstet. Gynecol., 109, 440.

Gluck, L. and Kulovich, M.V. (1973): Amer. J. Obstet. Gynecol., 115, 539.

Hagbard, L. (1961): Charles C Thomas.

Kotas, R.V. (1973): Pediatrics, 51, 655.

Liggins, G.C. and Howie, R.N. (1972): Pediatrics 50, 515.

Morrison, W.R. (1964): Anal. Biochem., 7, 218.

Nakamura, J., Roux, J.F., Brown, E.G. and Sweet, A.Y. (1972): Amer. J. Obstet. Gynecol., 113, 363.

Nelson, G.H. (1975): Amer. J. Obstet. Gynecol., 121: 753.

Usher, R.H. (1971): Clinical Obstet. Gynecol., 14, 885.

Wu, B., Kikkawa, Y., Orzalesi, M.M., Motoyama, E.K., Kaibara, M., Zigas, C.J. and Cook, C.D. (1971): Physiologist, 14, 253.

(No. 3050 昭51・3・12受付)