

母体赤血球内 2,3-DPG の妊娠経過に伴う 変動とその臨床意義に関する研究

日本医科大学第2産婦人科教室 (指導: 室岡 一教授)

川 崎 尚 和

Clinical Significance of Variations in 2,3-DPG Content of Maternal Red Cell during Pregnancy

Naokazu KAWASAKI

The Second Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School, Kanagawa

(Director: Prof. Hajime Murooka)

概要 妊娠経過に伴う母体赤血球内 2,3-DPG の量的変動を観察し、母体血から胎児血への酸素供給という胎盤におけるガス交換の面で、この物質が示す臨床意義を検討し、以下の結果を得た。

1) 健康非妊婦、健康成人男子における血中 2,3-DPG 量は、前者が $14.60 \pm 0.94 \mu\text{Moles/g}$ 、後者は $13.36 \pm 0.60 \mu\text{Moles/g}$ であり、男女の性別による 2,3-DPG 量の差を認めた。

2) 正常な妊娠分娩経過をとつた妊婦の母体赤血球内 2,3-DPG 量は、妊娠が進むにつれて漸次増量し、妊娠 32 週で最高値を示し ($19.05 \pm 1.63 \mu\text{Moles/g}$)、これは妊娠 8 週の 48% 増であり、妊娠後期では妊娠前期のおよそ 25% の増量を示した。

3) 妊娠初期における完全流産例および切迫流産予後不良例では、母体赤血球内 2,3-DPG は同時期の正常妊娠のものに比較して低値を示した例が有意に多い。

4) 妊娠中毒症重症例では、母体赤血球内 2,3-DPG が同時期の正常妊娠例の示す値より低値を示す例には、胎児死亡、新生児仮死に移行するものが多い。妊娠中毒症重症例でも 2,3-DPG が正常妊娠例と同範囲内に増量するものには胎児死亡、新生児仮死に至る例は少なかった。

5) IUGR 例では、2,3-DPG 量は正常妊娠例より低い値を示した例が多い。

6) 分娩中に fetal distress を経過し新生児仮死に至つた例は、非仮死例に比して、2,3-DPG 量も低値を示しており、 P_{50} 値も減少していた。

7) 母体赤血球内 2,3-DPG と母体血 P_{50} 値とは相関を示し、2,3-DPG の増量は酸素解離曲線の右方移行に影響をおよぼすことを認めた。

以上のことから、母体赤血球内 2,3-DPG は母体血の酸素親和性を低下させることにより、胎盤における胎児への酸素供給に重要な影響を与えていることが示唆された。

Synopsis One of the most important regulators for oxygen transport from maternal blood to fetus is 2,3-DPG in red cells. In this respects, an attempt has been made to test whether 2,3-DPG contents in cases of abortion, toxemia, IUGR and fetal distress change or not. The obtained results are as follows. 1) 2,3-DPG content in non-pregnant women was found to be higher than that of normal men. 2) 2,3-DPG content in red cells increase gradually during pregnancy, and reached maximal value ($19.05 \pm 1.63 \mu\text{Moles/g}$) at 32 gestational weeks. 3) 2,3-DPG in maternal red cells was lower in cases of complete abortion or threatened abortion with poor prognosis than that of normal pregnancy. 4) A significant decrease of 2,3-DPG showed in sever toxemia. Most of sever toxemia with decrease of 2,3-DPG induced to neonatal asphyxia, or intrauterine fetal death, corresponding to a decrease of P_{50} value. 5) Contents of 2,3-DPG in IUGR showed lower than those of normal pregnancy in same gestation. 6) In cases of fetal distress during delivery, 2,3-DPG was generally found to be lower than non-complicated cases, on the contrary, cases with a significant decreased change of 2,3-DPG transferred to neonatal asphyxia or fetal death. 7) A significant correlations between 2,3-DPG and P_{50} value or pH were found in this experiments.

From these results, it was suggested that measurements of 2,3-DPG in maternal red cells might be checked a degree of high risk fetus during pregnancy.

Key words: 2,3-DPG • Oxygen dissociation curve • Gass exchange • Toxemia of pregnancy • Fetal distress

緒言

赤血球内2,3-diphosphoglycerate (以下2,3-DPGと略す)はhemoglobin (以下Hbと略す)の重要な機能調節因子である²⁾³⁾¹³⁾。

2,3-DPGはヒト赤血球内ではHbとほぼ当モルに存在し、Hbと結合することによつてHbの酸素親和性は低下することがBenesch and Benesch¹³⁾¹⁴⁾およびChanutin and Curnisch¹⁶⁾により明らかにされている。低酸素状態を招来する疾患²³⁾や、高地のような低酸素環境下で生活する者の赤血球では、生体防禦反応として、2,3-DPGが増量して、結果として組織における酸素Hbから酸素の解離が亢進することも知られている¹⁵⁾¹⁸⁾。したがつて妊娠においても妊娠が成立してから分娩に至るまでの経過中に、胎児の発育に伴つて酸素の需要が増大し、またこれに伴つて母体赤血球内2,3-DPG量も変動することが予想される。その生理的変動経過を、妊娠・分娩を通じて観察することは、胎盤におけるガス交換⁷⁾²²⁾の生理を理解するうえで重要な手がかりの一つとなるであろう。

他方、妊娠経過中に偶発し、胎児の生存にかかわる疾患として考えられる切迫流産、完全流産、胎児発育遅延(以下IUGRと略す)、あるいは胎盤機能不全⁶⁾が想定されるような妊娠中毒症等の母体の異常な状態下での母体赤血球内2,3-DPGの量的変動が、母児間ガス交換にどのように対応しているかを検討した研究はほとんどない。

この報告は正常な妊娠ならびに病的環境下にある切迫流産、完全流産、胎児死亡、IUGR、妊娠中毒症、その他分娩時のfetal distress等について、母体赤血球内2,3-DPGの量を測定し、その結果に基づいて母体血と胎児血間の胎盤を介したガス交換における、母体赤血球内2,3-DPGの意義を臨床的観点から検討したものである。

研究対象

日本医科大学附属第2病院産婦人科の外来通院中もしくは入院中の妊婦307例を対象とした。その内訳は、妊婦8週から42週までの正常な妊娠分娩経過をとり成熟児を得た124例、原因不明の完

表1 IUGR 診断基準

- | |
|--|
| <p>1. 子宮底長増加曲線⁵⁾
当教室で作成した子宮底長増加曲線の平均値
-$\frac{3}{2}$S.Dに達しないもの</p> <p>2. 超音波断層法による児頭大横径
町田の推定体重算出式⁸⁾から得られた児の推定体重が船川の胎児標準発育曲線(-$\frac{3}{2}$S.D)に達しないもの</p> |
|--|

全流産19例、切迫流産31例、妊娠後期の妊娠中毒症89例、IUGR 20例、分娩時のfetal distress 24例である。このうちIUGRの診断は表1⁵⁾⁸⁾に示す子宮底長および超音波断層法により得た児頭大横径からの児体重推定値によつた。また妊娠中毒症の分類は日本産科婦人科学会妊娠中毒症委員会の分類によつた。なお、対照として健康非妊婦12例、健康成人男子12例を検査対象とした。

検査方法

A) 採血法：対象者の肘静脈よりheparin加工した注射器によつて、3.0mlの静脈血を嫌氣的に採血した。採血液は直ちに注射針にゴム栓を刺して空気を遮断した。このsampleを以下に述べる方法で2,3-DPG量、Hbの酸素親和性(P50値)⁹⁾、pH、pO₂、Hb濃度等の測定にあてた。

B) 測定法

(1) 2,3-DPG定量：肘静脈血1.0mlをとり、採血後直ちに8%三塩化酢酸を加えて強振し除蛋白を行い、3,000rpm 10分間の冷凍遠沈操作を行いその上清液を検体としてRose and Liebowitz²⁰⁾の酵素学的方法により測定した。すなわち、2,3-DPGを2,3-DPG phosphatase およびPGKにより1,3-DPGに転換し、さらに1,3-DPGがNADHを酸化させてNADとするときの量的変動を波長340nmにおけるNADH, NADの吸光度差によつて2,3-DPG量を求めた。その濃度表示は全血1ml当りおよびHb 1g当りの濃度(μ Moles)として表わした。

(2) 全血P₅₀値測定：採取した血液を、pO₂ 29mmHg, pCO₂ 40mmHgの標準混合ガスで1分間室温で平衡させてからOSM₂自動測定器を用いて酸素飽和度を測定し、pH 7.40におけるP₅₀

値を次の式で求めた²⁷⁾.

$$P_{50} \cdot pH 7.40 = \frac{PO_2 \cdot n \sqrt{100 - SAT}}{n \sqrt{SAT} \cdot 10^{0.4(7.40 - pH)}}$$

ここで P_{50} 値は、Hb 溶液の酸素飽和度50%に達する酸素分圧であり、mmHg で表わす。SAT は OSM₂ 自動測定器によつて測定した酸素飽和度で%で表わされる。n は Hill の係数 (ヒト Hb の場合 $n=2.7$)、0.4 はヒト Hb における Bohr 効果の強さを示す。

(3) pH, pO_2 測定: 静脈血 0.5ml で、採血後直ちに ABL₁ 型自動測定器を用いて測定した。

(4) Hb 測定: シアンメトヘモグロビン法を用い、波長540nm における分子吸光係数をヘム当り 11.4×10^3 とし、またヘム当り分子量を17,000 として計算した。

(5) 酸素解離曲線: Hb 溶液を光路1.0cm のキュベットに入れ、これを Wyman 型トノメーターに装置し、還元 Hb が酸素分圧上昇に伴い酸素 Hb になる変化を、波長578nm における吸光度変化から分光学的に求め酸素解離曲線を作成した。

検査成績

1. 健康非妊婦および健康成人男子における赤血球内 2,3-DPG 量

妊婦の生理的および病的状態における 2,3-DPG 量の動態を検討するのに先だつて、健康非妊婦12例、健康成人男子12例の Hb 量と 2,3-DPG 量を測定した結果を表2に示した。

すなわち、Hb は健康成人男子では 16.10 ± 0.79 g/dl、健康非妊婦では 13.70 ± 0.63 g/dl と両者とも正常範囲にあつた。全血での 2,3-DPG 量は男子では $2.18 \pm 0.14 \mu\text{Moles/ml}$ 、非妊婦では 2.00 ± 0.13

表2 性別による 2,3-DPG 量の比較

Sex	Hb (g/dl)	2,3-DPG	
		Whole blood ($\mu\text{Moles/ml}$)	Hb ($\mu\text{Moles/g}$)
Male (n=12)	$16.10 \pm 0.79^{**}$	2.18 ± 0.14	13.36 ± 0.60
Female* (n=12)	13.70 ± 0.63	2.00 ± 0.13	14.60 ± 0.94

* non pregnant

** means \pm S.D.

$\mu\text{Moles/ml}$ で両者に差はみられないが、Hb 1g 当りの 2,3-DPG 量として表わせれば、非妊婦では $14.60 \pm 0.94 \mu\text{Moles/g}$ 、男子では $13.36 \pm 0.60 \mu\text{Moles/g}$ で、健康非妊婦の方が健康成人男子より高い値を示した ($t=3.8$)。

2. 正常妊娠における母体赤血球内 2,3-DPG 量の変動

妊娠分娩経過に異常なく、正常成熟児を出産した124例の妊婦について、偶数妊娠週数毎に母体赤血球内 2,3-DPG 量を測定し、その平均値および標準偏差を求めると、図1、2に示した結果が得られた。

すなわち、正常な妊娠分娩経過をとつた妊婦の母体赤血球内 2,3-DPG 量は図1の全血量、図2の Hb 1g 当りの量のいずれにおいても、妊娠経過に伴つて漸次増量する傾向が見られた。その増量経過の特徴として、つぎの3点があげられる。

図1 妊娠経過に伴う母体赤血球内 2,3-DPG の変動

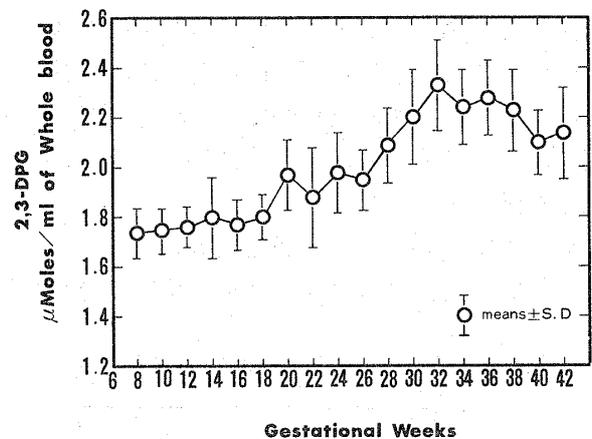


図2 妊娠経過に伴う母体赤血球内 2,3-DPG の変動

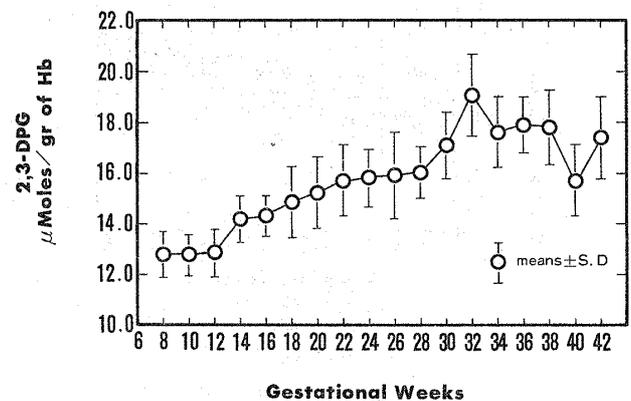


表3 妊娠前期・中期・後期における母体赤血球内 2,3-DPG 量

DPG	妊娠	妊娠前期	妊娠中期	妊娠後期
2,3-DPG $\mu\text{Moles/g}$ of Hb		14.05 \pm 1.40* (n=44)	15.71 \pm 1.23 (n=24)	17.51 \pm 1.92 (n=49)

* means \pm S.D.

(1) 妊娠初期には非妊婦の値よりやや低値である。(2) 妊娠中期の18週から28週の間で緩徐に増量する。(3) 妊娠28週から32週の間で急速な増量を示し、32週前後が最高値を示す。これは妊娠8週あたりの約48%増であった。

表3は2,3-DPG量の変動を妊娠前期(妊娠8週~20週),中期(妊娠21週~28週),後期(29週~42週)の三期に大別して集計したものである。妊娠後期の2,3-DPG量の増加は、妊娠前期の約25%増である。

3. 妊娠初期流産例の母体赤血球内2,3-DPG量

妊娠初期における原因不明の完全流産19例,切迫流産を経過したがその後妊娠が継続して満期に至つたもの(切迫流産予後良好例)17例,流産に移行したもの(切迫流産予後不良例)14例,計50例について母体赤血球内2,3-DPG量を測定した結果を図3に示した。

個々の値を先に示した正常妊婦の2,3-DPG量の平均値と比較すると、正常値より高値を示した

図3 流産例と母体赤血球内 2,3-DPG 量

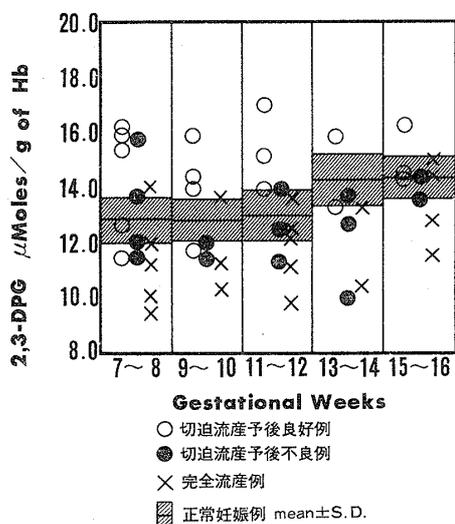


表4 流産の予後と母体赤血球内 2,3-DPG 量の関係

2,3-DPG	流産の有無	流産例	非流産例	計
正常妊娠平均値以下		23	5	28
正常妊娠平均値以上		9	13	22
計		32	18	50

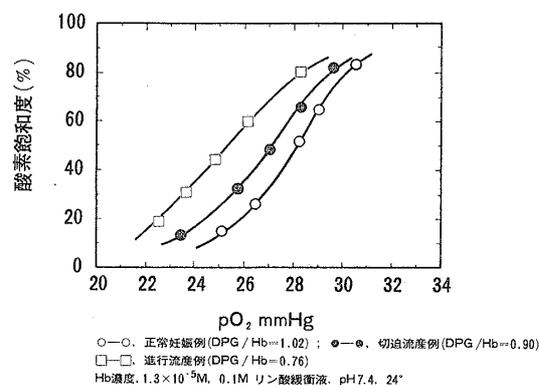
 $\alpha=0.05$ $\chi^2=6.39$

例と低値を示した例とに大別される。

表4に示したように、正常妊娠例の平均値より低値を示したものは、明らかに切迫流産でも予後不良のものが多く、平均値より高値を示すものでは、予後良好の場合が多いことがわかる($\alpha=0.05$, $\chi^2=6.39$)。

このように切迫流産で予後不良例や完全流産例では母体赤血球内2,3-DPG量が低下していることがわかったが、このような例ではHb機能すなわち酸素親和性が上昇していることが予想される。そこで妊娠8週における正常妊娠例,切迫流産例,完全流産例について妊婦血液の酸素解離曲線を求め比較したのが図4である。切迫流産例,

図4 妊娠8週の妊婦溶血液の酸素解離曲線



完全流産例のHbの酸素解離曲線は正常妊娠例に比べて明らかに左方移動すること、すなわちHbの酸素親和性が増大していることが認められた。

4. IUGR 例における母体赤血球内 2,3-DPG 量

妊娠28週以降に、表1に基づく診断基準でIUGRと診断された20例について、診断された時点における母体赤血球内2,3-DPG量を測定した。

図5 IUGR 例における母体赤血球内 2,3-DPG 量

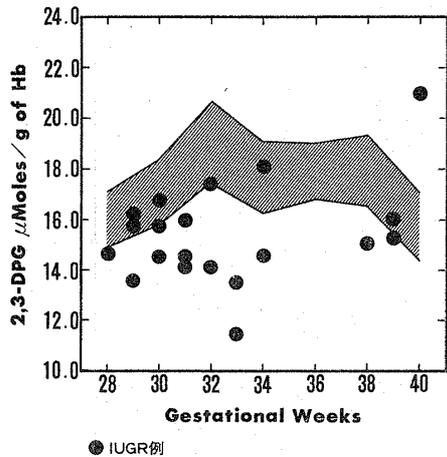


表5 母体赤血球内 2,3-DPG 量と正常妊娠平均値と IUGR 例, 非 IUGR 例との関係

母体赤血球内 2,3-DPG	IUGR の有無	IUGR 例	非 IUGR 例	計
正常妊娠平均値以下		17	17	34
正常妊娠平均値以上		3	21	24
計		20	38	58

$\alpha=0.05 \quad x^2=9.1$

図5はその結果である。

すなわち IUGR 20例中10例の2,3-DPG 量は正常範囲以下の低値を示した。とくに正常例では2,3-DPG 量の急増加が観察された妊娠28週から

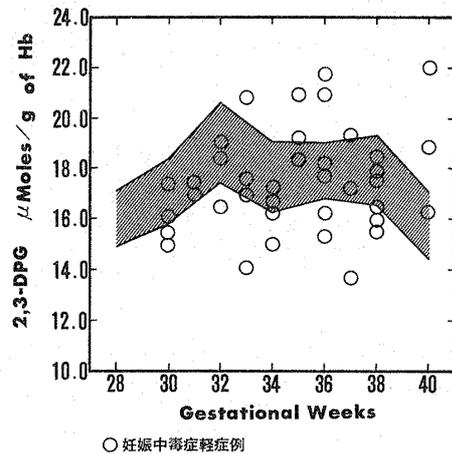
32週の間で、IUGR 例の2,3-DPG 量は正常域下限またはそれ以下に集中した。

なお、正常妊娠経過例のたどる2,3-DPG 量の平均値より高値を示す例と低値を示す例とでIUGR 例, 非 IUGR 例とに分けて検討すると、表5に示したように、IUGR 例には正常平均値以下の例が多く、非 IUGR 例には平均値以上が多いことを認めた ($\alpha=0.05, x^2=9.1$)。

5. 妊娠中毒症例における母体赤血球内 2,3-DPG 量および新生児 Apgar score との関係

妊娠中毒症軽症例の母体赤血球内 2,3-DPG 量の変動を妊娠28週から40週の間で測定した。表

図6 妊娠中毒症軽症例における母体赤血球内 2,3-DPG 量



○ 妊娠中毒症軽症例

表6 妊娠中毒症例と正常妊娠例との母体赤血球内 2,3-DPG 量の比較

Weeks	2,3-DPG 正常妊娠 2,3-DPG	妊娠中毒症例の 2,3-DPG		
		軽症例	重症例 (児子後良好)	重症例 (児子後不良)
28	16.04±1.07*	—	—	13.12±2.49 (t=2.22 n=5)
30	17.10±1.30	16.00±1.13 (t=2.53 n=5)	19.13±1.62 (t=1.63 n=3)	12.80±1.13 (t=5.37 n=4)
32	19.0 ±1.63	17.07±1.03 (t=1.32 n=5)	17.25±1.76 (t=1.20 n=3)	12.85±1.27 (t=6.50 n=4)
34	17.67±1.41	16.53±1.85 (t=0.40 n=9)	16.25±0.35 (t=2.53 n=4)	13.40±2.50 (t=2.30 n=3)
36	17.91±1.10	18.27±2.33 (t=2.15 n=9)	16.88±2.12 (t=2.39 n=5)	15.73±1.55 (t=2.55 n=3)
38	17.91±1.45	16.36±1.39 (t=2.00 n=9)	17.52±4.10 (t=0.18 n=5)	14.91±2.30 (t=0.18 n=6)
40	15.74±1.36	17.82±2.01 (t=0.47 n=7)	—	15.03±1.75 (t=1.29 n=6)

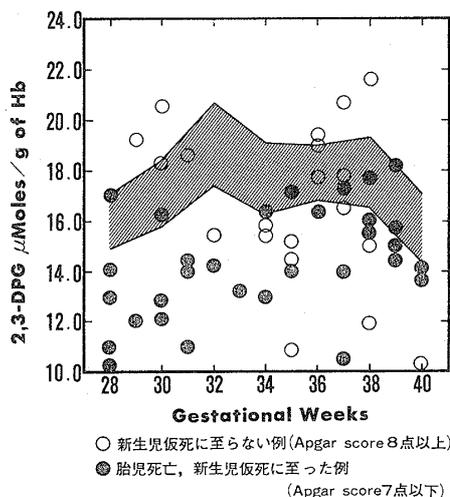
* 2,3-DPG μMoles/g of Hb means±S.D.

t: 正常妊娠平均値との差の検定

6, 図6に示すようにそのほとんどは正常妊娠経過例と同様の変動経過を示すものが多かったが, 正常範囲を越えるもの, あるいは正常値以下のものも多少みられた. しかしここで測定した妊娠中毒症軽症の検査対象例の中には新生児仮死や胎児死亡に至った例はなかった.

妊娠中毒症重症例では, 図7に示したように正

図7 妊娠中毒症重症例における母体赤血球内 2,3-DPG 量と新生児仮死との関係



常妊娠例と同範囲内またはそれ以上の値を示した例もあつたが, 概して正常妊娠例の範囲に達し得ない例が多かつた. これらの例のうち新生児の Apgar score 7点以下の例に胎児死亡を加えて仮死・胎児死亡群とし, 一方8点以上を非仮死群として, 母体赤血球内 2,3-DPG 量との関係を求めその結果を図8に示した.

非仮死群では 2,3-DPG 量が正常妊娠の変動範囲内に入るものが大部分であつたのに対して, 仮死・胎児死亡群では妊娠後期には正常範囲より明らかに低値を示したものが多く認められた (表6).

また妊娠中毒症重症例の 2,3-DPG 量と新生児仮死との関係をみると, 表7で明らかなように正常妊娠平均値より低値を示した例に仮死・胎児死亡例が多く認められた ($\alpha=0.05, x^2=5.1$).

なお, 妊娠中毒症重症例における母体赤血球内 2,3-DPG 量と新生児仮死との間にかなり密接な

図8 妊娠中毒症重症例における母体赤血球内 2,3-DPG 量と新生児仮死との関係

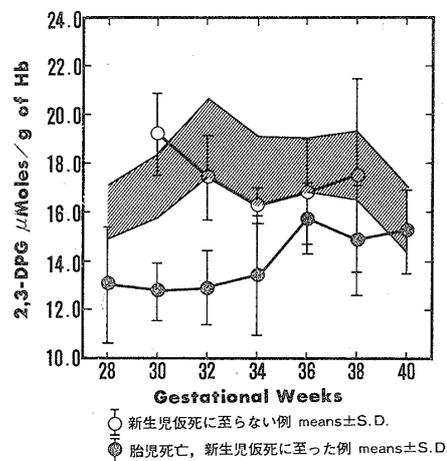
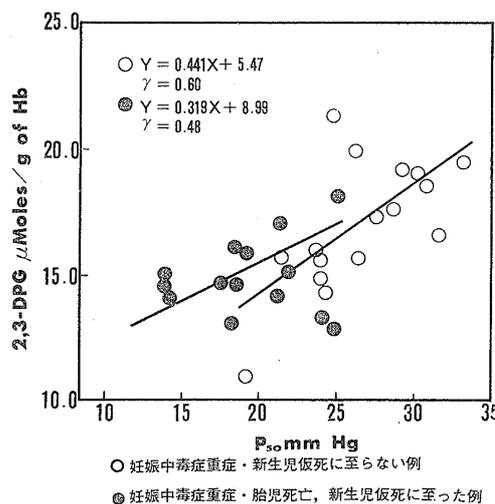


表7 妊娠中毒症重症例における母体赤血球内 2,3-DPG 量と新生児仮死の有無

2,3-DPG	仮死の有無	仮死に至った例	仮死に至らなかった例	計
正常妊娠平均値以下		28	11	39
正常妊娠平均値以上		3	9	12
計		31	20	51

$\alpha=0.05 \quad x^2=5.1$

図9 妊娠中毒症重症例における 2,3-DPG と P₅₀ 値との関係



関係が認められたことに基づいて, 母体赤血球内 2,3-DPG 量と母体血酸素解離能 (P₅₀ 値) との直接の関連を求めその結果を図9に示した. 妊娠中毒症重症例で仮死群では $Y=0.319X+8.99$ ($\gamma=0.48$), 非仮死群では $Y=0.441X+5.47$ ($\gamma=0.60$)

と、両者とも 2,3-DPG 量と P_{50} 値とが相関を示し、2,3-DPG 量の低下している例では母体血酸素解離能も低下していることが推測できる。

6. fetal distress と母体赤血球内 2,3-DPG 量および P_{50} 値との関係

分娩第 I 期に、日母型分娩監視装置により、陣痛間歇時に胎児の基準心拍数 160/分以上または 120/分以下を記録した fetal distress 24 例について、母体赤血球内 2,3-DPG 量と同検体の P_{50} 値を測定し、新生児 Apgar score との関係求めて表 8 にその結果を示した。

表 8 Fetal distress を経過した例の出生児 Apgar score と母体赤血球内 2,3-DPG, P_{50} との関係

Apgar	2,3-DPG		P_{50} (mmHg)
	Hb (Moles/gr)	DPG/Hb (Molar ratio)	
8 点以上 n = 11	18.68 ± 4.88*	1.20 ± 0.31	24.20 ± 7.22
7 点以下 n = 13	13.65 ± 3.26	0.89 ± 0.21	18.40 ± 6.72

($t_1=9.68$)

($t_2=9.05$)

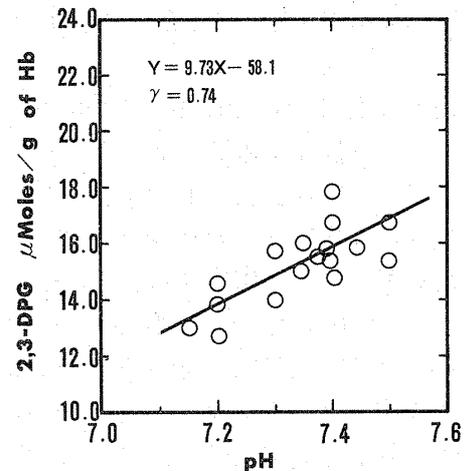
* means ± S.D.

すなわち、Apgar score 8 点以上の例は 11 例あつて、その母体赤血球内 2,3-DPG 量は Hb 1g 当り $18.68 \pm 4.88 \mu\text{Moles/g}$ 、 P_{50} 値は 24.20 ± 7.22 mmHg を示し、他方、Apgar score 7 点以下の仮死例は 13 例あつて 2,3-DPG 量は $13.65 \pm 3.26 \mu\text{Moles/g}$ 、 P_{50} 値は 18.40 ± 6.72 mmHg を示し、仮死例、非仮死例の間で、2,3-DPG 量および P_{50} 値には有意の差が認められた ($t_1=9.68$, $t_2=9.05$)。

7. 赤血球内 2,3-DPG 量の変動に対する pH の影響

今までに述べてきた成績から明らかなように 2,3-DPG の量的変動がその臨床病態像によく反映することが確認された。そこで 2,3-DPG の増減に強く影響を与える¹⁰⁾と考えられる血液 pH をとりあげ、両者の間にいかなる関係をもつかを検討した。図 10 で明らかなように、2,3-DPG と pH とは良く相関し ($r=0.74$)、pH が 0.1 低下すれば 2,3-DPG も Hb 1g 当り $1.05 \mu\text{Moles}$ 減少する結果を得た。

図 10 2,3-DPG と pH との関係



○ 健康非妊婦血中 2,3-DPG

考案

ヒト赤血球内に特異的に存在する 2,3-DPG は、Hb と結合することによつて Hb の酸素親和性を低下させる⁴⁾¹¹⁾。したがつて 2,3-DPG の量の増減は、そのまま Hb の酸素親和性に影響する¹⁰⁾¹³⁾¹⁹⁾。例えば、貧血、高度の心疾患、高地生活者などにおいては、2,3-DPG 量が増加して組織への酸素供給が容易となることが報告されている¹⁸⁾。妊婦においても、妊娠の全経過を通して、胎児に十分な酸素を供給する必要がある、また一方、胎児は胎盤を介して閉鎖的な環境下で酸素を受けとつている。胎児への酸素供給が胎盤を一つの障壁として営まれる限り、この母体血から胎児血への酸素供給は種々の要因によつて調節されていると考えられる⁷⁾。本研究では母体赤血球の 2,3-DPG に注目して、それが母体のおかれた環境の変化によつてどのような量的変動をするのかを検討し、臨床的観点から呼吸調節についての意義を求めてみた。

対照群とした健康非妊婦および健康成人男子の赤血球内 2,3-DPG 量についてはすでに、Purcell et al.²⁴⁾ および Humpeler et al.²⁰⁾ の報告があり、本研究で得た値とほぼ近似した値が示されている。しかし前二者の報告では 2,3-DPG 量の男女の性別による差異は認められないとされているが、本研究では Hb 1g 当りでの量は女性の方に

高い値を認め、男女差がある結果を得た($t=3.8$)。この差は何に由来するかは本研究では明らかではない。

妊娠経過に伴う母体赤血球内 2,3-DPG 量の変動についての報告は本邦では他に見あたらない。Rörth et al.²⁵⁾によると、妊娠前と分娩直前との母体赤血球内 2,3-DPG 量を比較すると、分娩直前には約30%もの 2,3-DPG の増量があると報告されている。本研究でも妊娠初期から母体赤血球内 2,3-DPG は漸次増量して妊娠後期には約25%の増量をみており、最高値を示した妊娠32週の付近では、約48%も増量していた。このことは Rörth et al. の報告とほぼ一致しているが、しかし麻生¹⁾の報告では非妊婦と妊娠末期の妊婦とでは後者の方が低い値を示したとされ、本研究と多少異なる成績が示されている。我々は妊娠週数を2週毎に区切って母体赤血球内 2,3-DPG 量を測定してみると、図1、2に示したように漸次増量していることを確認した。しかし非妊婦との比較では、妊娠初期には 2,3-DPG 量は非妊婦の示した平均値よりも、いつたん低い値をとつている事実があり、今後この点についての詳細な研究の上につた追求がなされるべきであろう。

妊娠経過中に 2,3-DPG 量が増量する機序は明らかではない。Rörth et al. の報告では血液の pH が0.01上昇するとそれに伴って2,3-DPG 量は約5%増量するとされている。本研究では非妊婦の血液 pH と 2,3-DPG 量との間には有意の正の相関(図10, $Y=3.18X-18.80$, $r=0.74$)を認め、pH が0.1低下すれば、それに対応して 2,3-DPG も Hb 1当り $1.05\mu\text{Moles/g}$ 減量することが確認された。しかしながら妊娠経過に伴う母体血の pH はほとんど変化しないという Lucius et al. の報告もあり、著者の追試結果からも妊婦血液 pH の妊娠経過に伴う有意の変動を認めなかった。したがって、妊娠経過に伴う 2,3-DPG の増量する原因は pH の影響のみから論ずることはできない。

妊娠経過中に母体赤血球内 2,3-DPG が増量する臨床意義については、基本的には母体血の酸素

親和性を低下させて、胎盤での胎児血への酸素解離を効率よくさせることにある。Lucius et al.²¹⁾は妊娠経過中に母体血の P_{50} 値は余り大きく変動しないと述べている²¹⁾が、後に Bauer et al.¹²⁾は妊娠中に母体血の酸素親和性は低下し、 P_{50} 値も上昇していることを認めている。それでも Bauer et al. は妊娠中に母体赤血球内 2,3-DPG は増量せず、この P_{50} 値の上昇および酸素解離曲線の右方移動は何か他の因子によるものであろうとしている。この点 Rörth et al. は妊娠中の酸素親和性の低下は明らかに 2,3-DPG の増量のためであると述べている。たとえば、妊婦の過呼吸によつて母体血の $p\text{CO}_2$ は低下し、児から母への CO_2 の運搬を容易にする。その反面 $p\text{CO}_2$ の低下は母体血の酸素解離に影響して酸素親和性を高める(Bohr 効果)。具体的には pH が0.04上昇すると P_{50} 値を $1.0\sim 1.5\text{mmHg}$ だけ左方移動させる。ここで 2,3-DPG が作用して酸素解離曲線を右方に移動させ、血液の P_{50} 値が上昇する。このメカニズムが児から母への CO_2 移送を容易にし、同時に母から児への酸素供給を順調に営ましめる。妊娠中の母体赤血球内の高濃度 2,3-DPG 量の生理的意義はこのように説明される。著者も図9に示した 2,3-DPG の増減と P_{50} 値との関連から、両者に密接な相関を認め、妊娠経過中の母体血 P_{50} 値の上昇すなわち母体血酸素親和性の低下は 2,3-DPG の影響が大きい²⁾と考えている。

そこで更に本研究では、妊娠中に母体赤血球内 2,3-DPG 量が生理的に増量し得ない場合には、臨床的には胎児あるいは新生児に、呼吸面でどのような影響があるのかを検討した。

これまでに得られた結果として、妊娠初期に母体赤血球内 2,3-DPG が増量しない例には、流産に至るものが多いことを認めた。IUGR と診断されたものには、やはり 2,3-DPG 量の有意の低下をみた。妊娠中毒症重症例では、母体赤血球内 2,3-DPG 量が低値を示す例に新生児仮死や胎児死亡に至るものが多いことも認めた。これらの 2,3-DPG の増減パターンと臨床像とのかかわりあいから推測すると、妊娠経過中に 2,3-DPG 量

が生理的増量に追従し得ない例は、母体血の酸素親和性が著しく上昇して、胎盤における児への酸素供給が阻害されていると考えられる。すなわち、切迫流産例、IUGR例、妊娠中毒症重症例など、異常妊娠経過をとるもので、母体赤血球内2,3-DPG量の低下している例は、胎児に対しては明らかに hypoxic stress を与えていると言えよう。特に妊娠中毒症重症例で2,3-DPG量が低値を示したまま経過した例に胎児死亡や新生児仮死が多かつたことや、分娩中に fetal distress を経過した例では、母体赤血球内2,3-DPGが低値を示しているものに仮死への移行を認めたことを考慮すれば、妊娠分娩経過中に2,3-DPG量が低下している母体環境下にある胎児は、分娩による陣痛発作によつて容易に hypoxic stress が加わりやすく、新生児仮死に至ることが考えられる。

以上のことから、母体赤血球内2,3-DPGは、母体血の酸素親和性に影響を与え、胎盤におけるガス交換の面で重要な役割を果していること、さらに high risk fetus を母体血から推測される可能性を有する物質であることが示唆された。

稿を終るに臨み、本研究を行うにあたり終始懇切なるご指導をいただいた荒木 勤講師に謝意を表わすとともに、論文の御校閲を賜わった日本医科大学鈴木正勝教授、宿谷良一教授、植田 穰教授に、また御協力を戴いた教員各位に心から感謝の意を表します。

なお、本論文の一部は第13回日本新生児学会(1977年7月、神戸市)、またその要旨は第30回日本産科婦人科学会学術講演会(1978年4月、福岡市)において発表した。

文 献

1. 麻生 誠：胎児無酸素症における血液 2,3-Diphosphoglycerate 濃度について。日産婦誌, 29: 583, 1977.
2. 荒木 勤, 河村 堯, 川崎尚和：正常新生児早期の赤血球内 2,3-DPG と酸塩基平衡。日産婦誌, 25: 1321, 1973.
3. 荒木 勤, 室岡 一：胎児ヘモグロビンと母体ヘモグロビン(構造面からの展望)。産婦人科血液, 1: 7, 1977.
4. 荒木 勤：胎児ヘモグロビンと母体ヘモグロビン(機能面からの展望)。産婦人科血液, 2: 36, 1978.
5. 荒木 勤, 川崎尚和, 石川孝次, 岡田征史, 梅原 惇, 安室尚樹, 馬淵是純, 室岡 一：子宮底長からみた SFD の診断。日産婦神奈川誌, 15: in press
6. 福田 透：妊娠中毒症重症例児の安全限界判定について。日産婦誌, 28: 987, 1976.
7. 金岡 毅：胎児の発育と物質代謝。周産期医学, 6: 45, 1976.
8. 町田利正：胎児の発育に関する超音波診断の基礎的研究。日医大誌, 40: 235, 1973.
9. 諏訪邦夫：血液ガスの臨床。173, 中外医学社, 東京, 1973.
10. 山村秀夫：ヘモグロビンの kinetics (I) 2,3-DPG, 呼吸と循環, 20: 167, 1972.
11. 吉川春寿, 中尾喜久：血液の生化学。124, 朝倉書店, 東京, 1972.
12. Bauer, C., Ludwig, M., Ludwig, I. and Bartels, H.: Factors governing the oxygen affinity of human adult and foetal blood. Resp. Physiol., 7: 271, 1969.
13. Benesch, R. and Benesch, R.E.: The effect of organic properties of hemoglobin. Biochem. Biophys. Res. Commun., 26: 162, 1967.
14. Benesch, R., Benesch, R.E. and Yu, Cl.: Reciprocal binding of oxygen and diphosphoglycerate by human hemoglobin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 59: 526, 1968.
15. Bunn, H.F. and Jandl, J.H.: Control of hemoglobin function within the red cell. N. Engl. J. Med., 282: 1414, 1970.
16. Chanutin, A. and Cutnish, R.R.: Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. Arch. Biochem. Biophys., 121: 96, 1967.
17. Charasche, S., Grisobia, S., Fiedler, A.J. and Hellegers, A.E.: Effects of 2,3-DPG on oxygen affinity of blood in sickcell anemia. J. Clin. Invest., 49: 806, 1970.
18. Eaton, J.W., Brewer, G.J. and Grover, R.F.: Role of red cell 2,3-diphosphoglycerate in the adaptation of man to altitude. J. Lab. Clin. Med., 73: 603, 1969.
19. Eaton, J.W., Brewer, G.J., Schultz, J.S. and Sing, C.F.: Variation in 2,3-diphosphoglycerate and ATP levels in human erythrocytes and effects on oxygen transport. In Red Cell Metabolism and Function, (ed. G.R. Brewer), 21, Plenum Press, New York, 1970.
20. Humpeler, E. and Amor, H.: Sex differences in the oxygen affinity of hemoglobin. Pflugers. Arch., 243: 151, 1973.
21. Lucius, H., Gahlenbeck, H., Kleine, H.O., Fabel, H. and Bartels, H.: Respiratory functions, buffer system, and electrolyte concentrations of blood during human pregnancy. Resp.

- Physio., 311: 9, 1970.
22. *Oski, F.A.*: The effects of deoxygenation of adult and fetal hemoglobin on the synthesis of red cell 2,3-DPG and its vivo consequences. *J. Clin. Invest.*, 49: 400, 1970.
 23. *Oski, F.A., Gottlieb, A.J., Delivoria-Papadopoulos, M. and Miller, W.W.*: Red-cell 2,3-diphosphoglycerate levels in subjects with chronic hypoxemia. *N. Engl. J. Med.*, 280: 1165, 1969.
 24. *Purcell, Y. and Brozovic, B.*: Red cell 2,3-DPG concentration in man decreases with age. *Nature*, 511: 251, 1974.
 25. *Rörth, M. and Bille Brahe, N.E.*: 2,3-diphosphoglycerate and creatin in the red cell during human pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 28: 271, 1971.
 26. *Rose, Z.B. and Liebowitz, J.*: Direct determination of 2,3-diphosphoglycerate. *Anal. Biochem.*, 35: 177, 1970.
 27. *Siggaard-Andersen, O.*: Experiences with a new direct-reading oxygen saturation photometer using ultrasound for hemolyzing the blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 37(146): 45, 1977.

(No. 4405 昭53・8・7 受付)