

① HLA-DR 抗原に対する typing と合わせて MLR を検討しているか。

② HLA-DR 抗原の blank の問題について

回答 (名古屋市立大) 青木 耕治

① 今回の data と合わせての MLC は検索してありませんが、MLC はあくまでも LD 抗原としての D 抗原に反応するわけでした。DR 抗原とは異なるものです。

② Blank 抗原とは homozygote か未知な抗原かどうかです。今回の検索において未知な抗原 (X) の遺伝子頻度は DRX について control couples (含 7.5%, 男 13.9%) patient couples (含 3.1%, 女 7.2%) です。Blank 抗原は homozygote として不適合度を算出しました。

質問 (日本大) 山本 樹生

習流患者にて、DR 抗原に compatible が多いということは、中毒症例で、Jankins らによる、中毒症例での、HLA 抗体の出現率が低いこと、及び Redman らによる、中毒症例と正常妊娠例で HLA の incompatibility に差がないという報告と合わせ、興味あることと思われまが、習流で、compatible の方が多い場合、そのメカニズムについて御教示下さい。

回答 (名古屋市立大) 青木 耕治

「何故、DR 抗原の適合性が習慣性流産の病態を引き起こしやすいのか？」については、次の3つの speculation を持っております。

① mouse においては、H-2 complex と密接に link して super gene としての T/t complex, 別名 Lethal gene が解明されており、この gene は homozygote で胚形成に失調を来し、胎生初期に死にいたらしめることがわかっております。ですからヒトにおいても Lethal gene があるとしたら、それと最も近い距離にあるだろ

う DR gene と link して、その結果 DR 抗原が homozygote になった時、Lethal gene も homozygote になり、早期に Abortion となるのでは？

② HLA 抗体、特に DR 抗体は、実際の正常妊娠においては、enhancing antibody として働いているのではないか。しかし、習慣性流産夫婦は DR 抗原の適合性が高い為、DR 抗体ができにくく、その為、免疫学的攻撃を受けやすく胎児は早期に abortion するのでは？

③ DR 抗原は血管の内皮細胞にも、多数発現しているので、胎児の DR 抗原が可溶性の状態でも多数母体に移行していると思われる。そこで正常妊娠においては、この為、tolerance の状態になつていますが、習慣性流産夫婦は DR 抗原の適合性が高い為、tolerance になりにくく、その為、免疫学的攻撃を受けやすく、胎児は早期に Abortion するのでは？

回答 (名古屋市立大) 青木 耕治

① cold-B cell 抗体とは、IgM 抗体であり、1977年頃より、P. Terasaki らにより報告されている抗体で、この抗体と腎移植の関係より、enhancing antibody ではないかと考えられています。今回の我々の検索では、auto cell と husband cell に対しての Direct crossmatch については、auto-cell についてのみ2例検出されました。また Panel cell での検索では Terasaki らの判定基準に従うと50%に検出されました。

② 習慣性流産における MLC は、当教室の牧野らにより、すでに報告されておりますが、その結果は習流夫婦に少し高い S.I. 値を認めたが有意差はありませんでした。

回答 (名古屋市立大) 青木 耕治

DR 抗原の不適合度と胎盤重量、児体重についての検討は、いたしていません。

第36群 妊娠合併症・中毒症 I (165~170)

165. 妊娠中毒症と胎盤性 urokinase inhibitor

(浜松医大) 小林 隆夫, 尾池 純子
寺尾 俊彦, 川島 吉良

1) 研究目的：我々は妊娠子宮の線溶抑制が、胎盤中の urokinase inhibitor (UKI) によるものと考え、本物質と妊娠中毒症との関係を検討し、本学会で発表してきた。今回我々は UKI 以前よりさらに purify し、本物

質が血中の plasmin inhibitors とは異なる物質であることを証明すると共に、本物が妊娠中毒症病態に果たす役割を明確にせんとした。

2) 方法：UKI の精製は川野の方法に affinity chromatography をつけ加えた。UK と UKI の結合が UKI と plasminogen activator (plg. act.) との結合より強いことを利用し、UK coupled Sepharose 4B カラ

ムと plg. act, coupled Sepharose 4B カラムおよびこの plg. act, を家兎に免疫して得た抗 plg. act, 抗体 coupled Sepharose 4B カラムを作製して UKI を抽出, 精製した. 本物質は家兎に免疫して抗血清を作製し, 吸収抗血清とした. UKI の性質は免疫および Disc 電気泳動法, 蛍光合成基質法, fibrin plate 法で検討し, 妊娠中毒症尿中での UKI の測定には赤血球凝集阻止反応を用いた.

3) 成績: crude な胎盤抽出物をまず UK coupled Sepharose 4B カラムに apply し, 2M KSCN で抽出すると, UKI でなくて plg. act. が得られた. これは apply した胎盤抽出物は UKI と plg. act. の complex であり, UK と UKI の結合より UKI と plg. act. の結合の方が弱いために plg. act. のみ分離, 抽出されたと思われる. 次にこれを用いて作製した plg. act, coupled Sepharose 4B カラムに胎盤抽出物を apply し同様に抽出して pure な UKI を得, さらに抗 plg. act, 抗体 coupled Sepharose 4B カラムにこうして得た UKI を apply すると, その素通り分画により純化された UKI を得ることができた. 分子量 6~7 万, α_1 ~ α_2 領域に泳動するグロブリンであつた. また UKI は plg. act. の inhibitor であり, plasmin の inhibitor でないことが証明され, 中毒症尿中での UKI の多量排泄がこの UKI を用いた assay でも確認された.

4) 独創点: UKI を純化し, 血中の plasmin inhibitors とは別の物質であることを明確にし, 中毒症との関係を明らかにした.

質問

(秋田大) 真木 正博

UKI 活性を測定されるのに線維素基質法以外に合成基質使用がなされていれば, その結果を伺いたい. また, なされていなければ, 検討をお願いしたい.

回答

(浜松医大) 小林 隆夫

UK や UKI の活性測定にはテストチーム S-2,444 や peptide MCA substrate 等を用いてみましたが, 従来通りの fibrin plate 法がわかりやすく, また活性をよく反映するようなので, 好んで用いました.

質問

(東京大) 中林 正雄

① UK と UKI とが分離されないのであれば, その complex で rabbit を免疫し, UK にて吸収すれば UKI に対する抗体ができるのではないか?

② UKI は妊娠中毒症で尿中に多量に証明されるのですが, その由来として, 胎盤からと考えるよりは, 腎由来と考えることはできないか?

回答

(浜松医大) 小林 隆夫

① UK-UKI complex を家兎に免疫して抗 UK-UKI 抗血清を作製し, UK で吸収すれば pure な抗 UKI 血清が得られるか否かについては, 検討していませんので明確な返答はできませんが, 今後試みてみたいと思います.

② 重症な妊娠中毒症で腎病変が進んでいる場合, 血中・腎および尿中に増加する UKI の起源としては, 胎盤由来のものばかりでなく, 腎由来のものも十分考えられると思います.

166. 晩期重症妊娠中毒症に対する dextran sulfate と urokinase の併用療法に関する研究—血液凝固線溶系およびインヒビター系の動態を中心に—

(東京・東京通信病院)

武藤伸二郎, 伊藤 宜孝, 下平 和夫

(茨城・取手協同病院・内科) 阿部 恒男

目的: 晩期妊娠中毒症は, 血液凝固線溶素系の動態より chronic DIC を示唆する凝血学的パターンがみられた, また病理組織学的所見から腎内血流凝固の関与が示唆されている. そこで, わたくしたちは, これまで第一回日本血栓止血学会などで晩期重症妊娠中毒症に対する Dextran Sulfate と Urokinase 併用療法について報告していた. 今回, さらに症例数を重ねるとともに, 正常妊娠経過中の300症例をコントロール値として Gestosis Index 9.1 ± 1.5 の重症型17症例を対象とし, 一日量 Dextran sulfate 3,000mg から 1,500mg と Urokinase 48,000IU を朝・夕の2回に分け, one shot 10分間から30分間の点滴にて肘静脈内に投与し, 晩期重症妊娠中毒症の増悪防止に対する効果を詳細に検討したので, その成績を報告する.

方法: G・I, 血圧は一日3回測定, 浮腫および尿量, 尿蛋白量, Ccr(ml/min), platelet counts, PT, PTT, PRT, TT, 凝固因子の F XII, IX, VIII, X, VII, V, II (一段法), FXIII (Bohn の中和抗体法) 活性, Plasma-Fbg 量 (秤量法), PLg-Act (lysis time recorder), pro-Act と Urine-ELA (fibrin 平板法), SFMC レベル (Lipinski 法), AT-III, PLg と α_2 -PI (SRID 法), Serum & Urine FDP (ラテックス凝集法), Serum-C₁INA, α_2 -M と α_2 -M と α_1 -AT (SRID 法) など入院後2~3日おきに経時的に判定した.

成績: 正常妊娠の妊娠 36~40 weeks と重症妊娠中毒症妊婦とを比較すると, 凝固系は, PT, PRT, TT の延長, また PTT の短縮, 内因性凝固因子 (F XII, IX,