

## 早期自然流産の病態に関する総合的臨床研究

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 竹内正七教授)

茅 原 保

## Comprehensive Clinical Study on Pathogenesis of Early Spontaneous Abortion

Tamotsu CHIHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine, Niigata

(Director : Prof. Shoshichi Takeuchi)

**概要** 妊娠早期における自然流産の病態を解明することを目的として、26例の自然流産症例について、超音波断層法による受胎産物 conceptus の経時的形態観察、 $\beta$ -HCG の経時的定量、fluorescein diacetate-propidium iodide (FDA-PI) 複合蛍光染色による排出された絨毛細胞の viability の評価および染色体分析、さらに夫婦間リンパ球混合培養反応抑制試験による血清の遮断抗体活性等の多角的解析を行い、以下のような成績を得た。

- 1) 染色体分析に成功した21例中、13例 (62%) に異常が認められた。
- 2) 正常妊娠中絶、稽留流産、および不全流産の絨毛細胞の viability (%) は、それぞれ  $78.6 \pm 5.6$  (n=7),  $42.3 \pm 16.2$  (n=22),  $8.8 \pm 4.8$  (n=4) であった。
- 3) D & C 施行直前の胎嚢最大径 (D) と D & C で得られた絨毛重量 (W) との間に有意の一次相関を認め、D により W が予測しうることが判明した。  $W = 1.30 + 0.08D$  ( $r = 0.44$ ,  $p < 0.05$ )。
- 4) W に V (%) を乗じることにより算出される生存絨毛重量 ( $W_v = W \times V$ ) は、D & C 直前の血中  $\beta$ -HCG 値 (H) により予測しうることが判明した。  $W_v = 0.66 + 0.01H$  ( $r = 0.77$ ,  $p < 0.01$ )。
- 5) 3) および 4) の成績より、稽留流産症例の D & C 施行で得られる絨毛の viability (V) の予測式が、D & C 施行直前における胎嚢最大径 (D) および血中  $\beta$ -HCG (H) を関数とする式として以下のように誘導できた。

$$V = (H + 66) / (0.08D + 1.30)$$

- 6) 予測式により、稽留流産における経過中の各時点での V の推移を検討し、V の低下パターンには漸次低下型と高値持続後急速低下型の 2 型が存在することが推測できた。
- 7) 夫婦間リンパ球混合培養反応抑制試験により評価される母体血清の MLR 抑制活性 (BE (%)) すなわち遮断抗体 blocking antibodies 活性と V (%) との間に有意の一次相関を認めた。  $V = 34.58 + 0.31 BE$  ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.05$ )。

以上より、流産の子宮内稽留期間の長短を一次的に支配している要因は、絨毛細胞の viability であり、絨毛細胞の viability は、胎嚢最大径と血中  $\beta$ -HCG 値により予測でき、約 10% 前後に低下すると自然排出に向かうことが示唆された。また、妊婦血清中の遮断抗体活性は、絨毛の viability の高低を左右する要因のひとつであることが推測できた。

**Synopsis** Clinical studies on the natural history of early spontaneous abortion included ultrasonic examination of the conceptus, determination of serum human chorionic gonadotropin beta (H), evaluation of trophoblast viability (V), chromosomal analysis of chorionic tissue and assessment of the mixed lymphocyte reaction-blocking effect (BE) of serum in 22 cases with missed abortion and 4 with incomplete abortion. TV was evaluated by simultaneous staining with fluorescein diacetate-propidium iodide (FDA-PI). The data obtained were as follows:

- 1) Chromosomal abnormalities were observed in 13 of 21 patients analyzed.
- 2) V was  $78.6 \pm 5.6$  (n=7) in induced abortion,  $42.3 \pm 16.2$  (n=22) in missed abortion and  $8.8 \pm 4.8$  (n=4) in incomplete abortion.
- 3) There was a significant linear correlation between the maximum diameter of the gestational sac (D) and the weight of the chorionic tissue (W) ( $W = 1.30 + 0.08D$ ,  $r = 0.44$ ,  $p < 0.05$ ), and between the titer of H and the weight of the viable chorionic tissue ( $W_v = W \times V$ ) ( $W_v = 0.66 + 0.01H$ ,  $r = 0.77$ ,  $p < 0.01$ ). Consequently, the following formula was devised:  $V = (H + 66) / (0.08D + 1.30)$ .
- 4) Results obtained from the formula indicated that V stays at an elevated level for some time and then

falls gradually or rapidly after fetal death in spontaneous abortion.

5) Spontaneous expulsion of the conceptus occurred when V declined to about 10% in 4 cases.

6) There was a significant linear correlation between BE and V ( $V=34.58+0.31BE$ ,  $r=0.45$ ,  $p<0.05$ ).

It was thus concluded that the intrauterine retention period of the conceptus after fetal death is dependent on V, which can be estimated by D, H and BE in spontaneous abortion.

**Key words:** Early spontaneous abortion • Viability • Simultaneous staining with fluorescein diacetate-propidium iodide • Blocking antibodies

## 緒 言

妊娠早期(妊娠12週未満)における自然流産は、これまでの研究、とくに染色体分析の結果から、胎児(芽)側にその原因が求められることが多い<sup>2)</sup>。染色体異常等が存在すると、まず胎児が死亡し、次いで絨毛が障害を受け、やがて子宮収縮の機序が働いて受胎産物 conceptus は子宮外に排出されるものと理解される。しかし、胎児の死亡後、直ちに絨毛が広範に障害されて子宮外に排出されるわけではない。例えば、超音波断層法による胎児死亡後の胎嚢の増大は、胎児の死亡後も絨毛組織がある程度増殖している可能性を推察させる。絨毛がどの程度まで障害を受けると子宮収縮の機序が働いて自然排出されるに至るのか、自然流産の病態論についてはなお不明確の点が多い。

著者は、妊娠早期における自然流産の病態変化を総合的かつ経時的に追求し、病態解明に資することを目的として本研究を行った。すなわち、自然流産症例を対象とし、超音波断層法による受胎産物 conceptus の映像変化、血中 human chorionic gonadotropin  $\beta$ -subunit ( $\beta$ -HCG) 値の推移、排出された流産絨毛の重量、絨毛細胞の viability の程度および染色体異常の有無、さらに血清中の夫婦間リンパ球混合培養反応遮断抗体 mixed lymphocytes culture reaction-blocking antibodies (MLR-BAs) の動態などの多種の因子について解析を行った。

## 研究対象および研究方法

### 1. 研究対象

昭和60年8月より昭和61年2月までに、新潟大学付属病院産婦人科を受診した妊娠4週から11週の症例394例中、最終的に流産の転帰をとつた症例は46例あり、そのうち後記(研究方法の項)の各種検査およびその解析をほぼ完全に施行できた症例は、稽留流産22例、全胞状奇胎1例および部分

胞状奇胎1例の計24例であつた。また、完全な観察はできなかつたが自然排出の直後に絨毛細胞の viability の評価を施行できた症例(不全流産)が4例あつた。

今回の研究においては、稽留流産の22例と不全流産の4例の計26例を研究対象とした。

### 2. 研究方法

#### 1) 超音波断層法

当科初診時より子宮内容除去術(以下D & C)施行日まで週に1~3回施行し、胎嚢最大径、胎児心拍の有無および頭殿長等を観察記録した。なお、装置は東芝メディカルSSA-90A、リニア電子スキャンプローブ(3.75MHz)およびセクタ電子スキャンプローブ(3.75MHz)を使用した。

#### 2) $\beta$ -HCG 定量

超音波断層法施行の際に血中 $\beta$ -HCGをRIA法にて定量した。

#### 3) 流産絨毛の重量測定

D & C施行後直ちに無菌的にDulbecco's PBS (DPBS)にて洗浄し、肉眼的に観察し、脱落膜および血液を除去し重量を測定した。

#### 4) 絨毛細胞の viability の評価<sup>1)</sup>

D & Cもしくは自然排出後1時間以内に、絨毛組織に fluorescein diacetate-propidium iodide (FDA-PI) 複合蛍光染色を施行したのち、OCT-compound に包埋し、液体窒素にて急速凍結した。これより cryostat にて厚さ $5\mu\text{m}$ の凍結切片を作製し、蛍光顕微鏡にて観察した(オリンパス model BHF, 水銀ランプ, band pass 450~490nm の blue filter, 510nm の chromatic beam splitter と long pass 520nm barrier filter を使用)。すでに報告したように<sup>1)</sup>, FDA によつて緑色の蛍光を発するものを生絨毛細胞, PI によつて赤色の蛍光を発するものを死絨毛細胞と判定した。観察は100倍視野にて行い、10視野について絨毛表層の総延

長を測定し、そのうち生絨毛細胞の存在する絨毛表層の長さを百分率で表現し、これを viability (%) とした。

#### 5) 絨毛細胞の染色体分析

D & C により得られた絨毛を材料とし、細切後、dish (径35mm) 内に分散し、20% 仔牛血清添加 MEM 培養液約5ml を加えて 5% CO<sub>2</sub> incubator 中にて静置培養した。7~14日目に colcemid (最終濃度 1 × 10<sup>-7</sup>M) を 2 時間作用後、0.075M の KCl にて 20 分間低調処理、次いで methanol 3 : 氷酢酸 1 の混合液にて 10 分間固定し、乾燥後 Giemsa-banding を施行した。分析に際しては、最低 5 個以上の核板について染色体数を算定し、最低 3 個につき核型分析を行った。

#### 6) 血清の夫婦間リンパ球混合培養反応 MLR 抑制試験<sup>4)</sup>

妊娠経過中および D & C 施行時に採取した患者血清について、その夫婦間 MLR 抑制活性 (MLR-BAs) を測定した。すなわち、mitomycin C (MMC) 処理した夫リンパ球を stimulator, 妻リンパ球を responder とする夫婦間 MLR に対する当該血清の抑制活性を、対照 AB 型血清との比較によつて判定した。培養リンパ球の反応性はその <sup>3</sup>H-TdR の取り込みにより測定し、当該血清の MLR-blocking effect (MLR-BE) として次式にて算出した。

$$\text{MLR-BE (\%)} = \{ 1 - (\text{被検血清加培養系における cmp}) / (\text{コントロール血清加培養系における cmp}) \}$$

表 1 Twenty-two cases of missed abortion (No. 1~22) and 4 cases of incomplete abortion (No. 23~26)

Case	Age	G-P	GA at D&C (wks)	GSD (mm)	F. Death (wks)	β-HCG (ng/ml)	Weight (gm)	Viability (%)	MLR-BE (%)	Chromosome	Complication
No. 1	37	0-0	11W5D	30	7w	61	4.0	35	30	47, XX+18	Sterility
No. 2	28	1-0	10W6D	36	<6w	45	2.5	50	0	47, XX+16	Myoma uteri
No. 3	33	2-0	10W6D	41	<6w	168	5.0	70	69	46, XX	DM
No. 4	28	4-2	11W5D	19	<6w	72	4.9	40	79	46, XY	Cervical Atonia
No. 5	33	2-1	12W0D	36	9w	(-)	3.8	50	10	45, X0/46, XX	Previous Mole
No. 6	33	3-1	11W4D	37	<6w	155	4.2	60	8	47, XX+21	
No. 7	28	2-1	9W1D	58	<6w	300	8.1	50	58	46, XX	
No. 8	33	0-0	11W1D	26	<6w	82	3.5	40	24	47, XY+16	Sterility
No. 9	42	1-0	12W3D	33	<6w	81	3.4	20	0	47, XY+12	
No. 10	25	0-0	10W3D	17	<6w	123	3.9	35	3	47, XX+21	Sterility
No. 11	32	4-0	8W3D	34	7w	88	4.1	50	34	46, XY	Translocation
No. 12	25	0-0	10W6D	30	<6w	76	2.4	50	23	46, XY	Sterility
No. 13	30	2-1	9W1D	21	<6w	42	3.5	70	20	US	
No. 14	32	2-1	11W1D	36	9w	45	9.6	20	0	47, XX+16	
No. 15	22	0-0	10W4D	27	8w	14	1.8	40	0	69, XXY	
No. 16	29	0-0	9W5D	30	<6w	82	1.9	15	8	46, XX	
No. 17	25	1-0	12W2D	31	10w	75	2.5	50	38	46, XY	
No. 18	31	1-1	14W0D	CRL24	9w	31	3.4	20	6	45, X0	
No. 19	26	2-1	11W0D	28	<6w	11	3.0	25	38	45, X0	
No. 20	32	5-1	7W0D	15	<6w	(-)	1.2	30	11	45, X0	Habitual Abortion
No. 21	30	4-0	10W0D	58	<6w	(-)	3.8	65	58	47, XY+16	Habitual Abortion
No. 22	28	4-0	11W5D	40	<6w	(-)	3.1	45	(-)	46, XX	Habitual Abortion
Mean	30	1.8-0.5	10W6D	32.5		86.2	3.8	42	25		
No. 23	30	3-2	10W0D	23	7w	33	3.1	10	(-)	US	
No. 24	26	1-1	11W3D	40	<6w	44	3.5	15	(-)	US	
No. 25	29	3-1	7W4D	15	<6w	18	1.9	5	(-)	US	
No. 26	33	4-3	10W3D	17	<6w	24	2.1	5	(-)	US	
Mean	30	2.8-1.8	9W6D	23.8		29.8	2.7	9			

G-P : Gravity-Parity, GA : Gestational Age, GSD : largest diameter of Gestational Sac at D & C, F. Death : inferred GA at fetal death, <6w : before 6 week of gestation, CRL : Crown Rump Length, Weight : Weight of chorionic villi, Viability : that of chorionic villi, MLR-BE : one way mixed lymphocytes culture reaction blocking-effect, US : unsuccessful, (-) : not examined

cmp)} \times 100

### 7) 統計処理

統計的有意差の検定は、相関係数により行つた。

### 研究成績

表1に稽留流産22例と不全流産4例の一覧表を示した。

稽留流産の診断は、超音波断層法所見、HCG値等に基づいて行つた。D & C施行時の平均妊娠週数は10週6日 $\pm$ 10.5日であつた。不全流産4例においては、受胎産物 conceptus の自然排出と同日にD & Cを施行した。

表中の各数値はすべてD & Cの同日もしくは直前2日以内の値である。

D & C施行時、胎児心拍は全例に認められなかつたが、case 5, 11, 14, 15, 18の5例(23%)では経過中に少なくとも一度は胎児心拍を観察し得た。胎児の死亡時期は、超音波断層所見に基づいて推定した。すなわち、7週の時点で胎児心拍を認めその後胎児心拍を認めなくなれば、死亡時期は7週と推定した。一度も心拍を認め得なかつた症例の胎児死亡時期は、6週未満と推定した。

稽留流産22例および不全流産4例の絨毛重量および絨毛細胞の viability は、それぞれ表のとおりであるが、正常妊娠中絶(妊娠6~9週)7例より得られた絨毛の重量は $6.9 \pm 1.6$ g, viability は $78.6 \pm 5.6\%$ であつた。また、全胎状奇胎1例および部分胎状奇胎1例における絨毛細胞の viability は、それぞれ95%, 45%であつた。

稽留流産22例中21例において染色体分析に成功し、うち13例(62%)に染色体異常が観察された。その内訳は、トリソミー8例(62%), モノソミーX 3例(23%), モザイク1例(8%), 3倍体1例(8%)であつた。

稽留流産22例中21例でMLR-BEを測定し得た。MLR-BE 22.0%以上を遮断抗体活性陽性と判定すると<sup>4)</sup>、21例中10例(47.6%)が陽性であつた。

以上の研究成績について解析した結果、以下の点が判明した。

#### ① 胎囊最大径と絨毛重量との関係(図1)

稽留流産22例中21例において、D & C施行直前の胎囊最大径(D)とD & Cで得られた絨毛重量

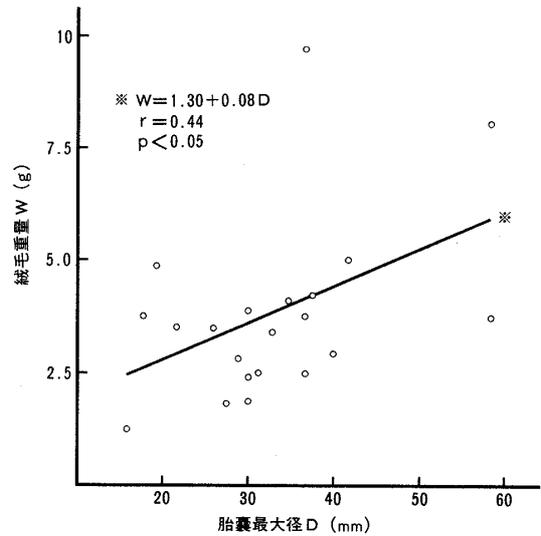


図1 D & C施行直前の胎囊最大径と摘出絨毛重量との一次相関

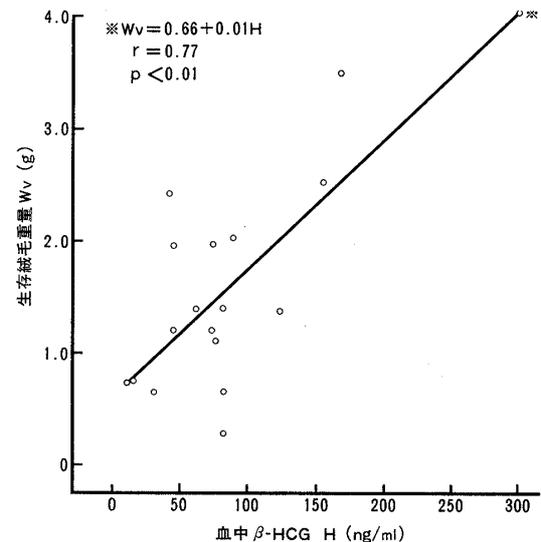


図2 D & C直前の血中 $\beta$ -HCG値と生存絨毛重量との一次相関

(W)との間に有意の一次相関が認められた。したがって、胎囊最大径により絨毛重量を予測できることが判明した。

$$W(g) = 1.30 + 0.08D(mm) \dots\dots\dots A式$$

② 生存絨毛重量と血中 $\beta$ -HCG値(H)との関係(図2)

まず、FDA-PI複合蛍光染色法を用いて絨毛細胞の viability (V)を評価し、これに絨毛重量を乗

$$Wv(g) = W(g) \times V(\%) / 100 \dots\dots\dots B式$$

稽留流産22例中18例において、D & C施行直前

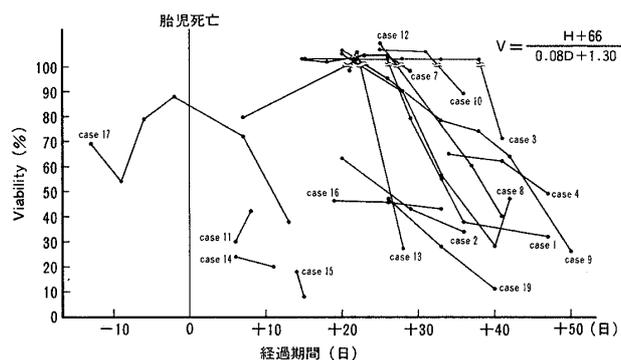


図3 血中 $\beta$ -HCG値(H)と胎嚢最大径(D)を用いた予測式による、稽留流産における胎芽死亡推定時期よりD&Cまでの絨毛細胞のviability(V)の推移

の血中 $\beta$ -HCG値(H)とこの生存絨毛重量(Wv)との間には、有意の一次相関が認められた。したがって、血中 $\beta$ -HCG値により生存絨毛重量を予測できることが判明した。

$$Wv(g) = 0.66 + 0.01H(\text{ng/ml}) \quad \dots\dots C \text{式}$$

### ③ 絨毛細胞のviabilityの判定

上記のA~C式より、稽留流産においてD&C施行にて得られる絨毛細胞のviability(V)を予測する式が、D&C施行直前の胎嚢最大径(D)と血中 $\beta$ -HCG値(H)を関数として誘導できた。

$$V = (H+66) / (0.08D+1.30)$$

### ④ 自然流産経過中における予測式による絨毛細胞viabilityの推移(図3)

上述の予測式により、稽留流産の経過中における各時点での絨毛細胞のviabilityを計算した。図3に、胎児死亡推定時期よりD&Cまでの各症例における絨毛細胞のviabilityの推移を示した。これらのパターンは、A:高値持続型, B:(高値持続後)急速低下型, C:漸次低下型, D:低値持続型の4型に分類できた。すなわち、今回の研究対象22例のうち、2回以上のデータが揃っているものは16例あり、A型2例 case 7, 10(12.5%), B型4例 case 1, 3, 8, 13(25.0%), C型6例 case 2, 4, 9, 12, 17, 19(37.5%), D型4例 case 11, 14, 15, 16(25.0%)であった。

### ⑤ 血清のリンパ球混合培養反応抑制活性MLR-BEと絨毛細胞のviabilityとの相関関係(図4)

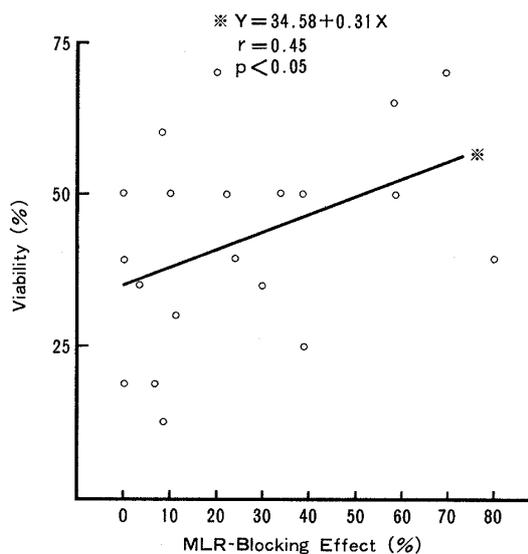


図4 D&C直前の母体血清MLR-BE(%)と抽出絨毛細胞のviability(%)との一次相関

D&C施行時患者血清のMLR-BE(%)と排出絨毛細胞のviability(%)との間に有意の一次相関が認められた。すなわち、遮断抗体活性と絨毛細胞のviabilityとは相関関係にあった。

## 考 察

流産の原因として染色体異常等胎芽側の異常が極めて重要であるとする報告は数多くみられ、妊娠早期自然流産の染色体異常頻度は大浜<sup>2)</sup>によれば約50%とみなされている。今回の研究においても、染色体分析を行い得た21例中13例(62%)に異常が観察されており、従来の報告とほぼ一致した成績が得られた。

従来、排出した絨毛細胞のviabilityを評価する方法として、そのHCG, HPLなどの測定が行われてきたが、この方法では個々の絨毛細胞の生死を判定することは不可能であった。また、トリパンブルー、ニグロシンなどの色素を用いた方法は、浮遊細胞の個々の生死を判定することは可能であるが、組織片に應用することが困難であった。著者ら<sup>1)</sup>は、fluorescein diacetate(FDA)-propidium iodide(PI)複合蛍光染色により個々の絨毛細胞のviabilityを客観的に評価する方法を確立しすでに報告した。この方法は、FDAはintact cell membraneのみを通過し、intracellular esteraseにより加水分解を受けて蛍光色素を産生するた

め、細胞質が明るい緑色の蛍光を発し、一方、PIはinjured cell membraneのみを通過し、細胞核内においてDNAおよびRNAと蛍光複合体を形成するため、細胞核が赤色の蛍光を発するという性質を利用したものである<sup>3)</sup>。この方法により、稽留流産や不全流産における絨毛細胞のviabilityを客観的に評価することができた。なお、正常妊娠中絶7例より得られた絨毛細胞のviabilityが100%ではなかつたことは、手術操作や絨毛の処理中に絨毛細胞がある程度損傷を受けたことによるものと考えられる。また、研究期間中に全胞状奇胎1例と部分胞状奇胎1例を経験したが、部分胞状奇胎の絨毛細胞のviabilityが稽留流産のそれと同程度であつたのに対し、全胞状奇胎の絨毛細胞のviabilityが極めて高かつたのは注目に値すると考えられる。

さて、胎児の死亡が先行する型の自然流産において、胎児の死亡後、絨毛組織がすぐには障害を受けずにある程度まで増殖を続けている可能性は、超音波断層法によつて胎嚢の増大として認識できる。ただ、胎嚢の増大速度は正常妊娠のそれよりずつと遅く、自然排出の近づいた末期ではさらに緩徐になることが多く、胎嚢の虚脱のため縮小することも少なくない。早晚絨毛組織は漸次変性壊死に陥つていくことになるが、今回の研究により胎嚢最大径と血中 $\beta$ -HCG値によつて絨毛細胞のviabilityが予測できるようになつたことにより、自然流産における経過中の絨毛細胞のviabilityの低下パターンが、前述のようにA~Dの4型に分類できた。しかし、A型は絨毛細胞のviabilityが低下しないうちにD & Cを施行した症例と考え、D型はすでに低下してしまつてから観察が開始された症例と考えると、最終的に絨毛細胞のviabilityの低下パターンには2型が存在し、胎児の死亡後緩徐に低下していく型と数週後のある時期に急激に低下していく型があると推測された。ただ、D型の4例のうち、case 11とcase 14は胎児の推定死亡時期よりわずか5日目における絨毛細胞のviabilityがすでに低値であることから、絨毛組織の障害が胎児の死亡より先行していた可能性も否定し得ない。一般に、胎児の死亡

後絨毛細胞のviabilityがどのような経過で低下していくかについては必ずしも明らかにされていなかつた。しかし、ここで明らかとされたように、胎児の死亡後もなおある期間絨毛細胞のviabilityが高く保たれる症例の想定されることは、稽留流産の臨床診断上考慮されておかなければならないし、また、胞状奇胎の発生過程の研究上重要な情報となりうると考えられる。

絨毛細胞のviabilityがある程度以下に落ちてしまうと受胎産物conceptusは異物化し、子宮収縮が発来して自然排出されることになると考えられる。その子宮内稽留の期間は症例により差があると推測されるが、自然排出した流産4例の絨毛細胞のviabilityが平均8.8%であつたことから、絨毛細胞のviabilityが10%程度まで低下すると自然排出に至るものと推測された。したがつて、それぞれの症例において、その胎嚢最大径と血中 $\beta$ -HCGを追跡し絨毛細胞のviabilityを計算することによつて、viabilityの予測値が10%に近づけば自然排出が近いと推測することが可能であると考えられた。

以上の解析結果より、自然流産において、子宮内稽留期間の長短を直接的に支配している因子は絨毛細胞のviabilityであり、子宮内稽留期間は絨毛細胞のviabilityの低下速度によつて規定されるものと考えられるが、そこにどのような因子が関与しているかはなお不明である。

一般に、自然流産の発生病態には胎芽死亡先行型と絨毛障害先行型の2型があり、前者は上述のように胎芽自体に異常が存在し結果的に流産に至るものであり、後者は何らかの未知の原因により絨毛細胞が障害を受け流産に至るものである。今回の研究において、稽留流産22例におけるD & C施行時の血清のMLR-BE(%)とD & Cで得られた絨毛細胞のviability(%)との間に有意の正の一次相関が認められた。教室では、このMLR-BEをmediateする抗体を詳細に解析し、これが胎児のMHC class II抗原と関連したIgG抗体、すなわち遮断抗体blocking antibodiesであることを明らかにし、原因不明習慣性流産患者の中には、その血中に遮断抗体が観察されにくい症例の

あること、そのような症例では夫リンパ球による人工的免疫操作によりこの遮断抗体が発現し、その後の妊娠維持に有利に作用すること<sup>5)6)</sup>などから、この抗体産生が不十分である場合には絨毛障害先行型の流産が起こりうることを指摘している<sup>7)8)</sup>。今回の研究において、血清の MLR-BE と絨毛の viability との間に有意の正の一次相関が観察されたことは、少なくともこの遮断抗体が絨毛の viability を規定する因子のひとつとなりうると思われる。

以上より、絨毛細胞の viability は超音波断層法による胎嚢最大径と血中  $\beta$ -HCG 値によつて推定できること、およびこの viability が受胎産物 conceptus の子宮内稽留期間の長短を直接的に左右していること、また、遮断抗体は絨毛細胞の viability を規定する因子のひとつとなりうることを指摘した。このことは、さらに自然流産の特殊型としての部分胞状奇胎もしくは全胞状奇胎の発生病理の解明に有用な情報を提供したものと考えられる。

稿を終えるに臨み、ご懇意なるご指導ご校閲を賜りました恩師竹内正七教授に深甚なる謝意を捧げます。また、直接ご指導ご鞭撻を戴きました金沢浩二助教授、吉沢浩志講師、本間 滋講師、高桑好一助手ならびに教室各員に心より深謝致します。

なお本論文の要旨の一部は、第39回日本産科婦人科学会学術講演会(1987, 東京)において発表した。

#### 文 献

1. 本間 滋, 茅原 保, 安達茂実, 内山三枝子, 金沢浩二, 竹内正七: Fluorescein Diacetate

- Propidium Iodide 複合蛍光染色による絨毛細胞の生死の判別法. 日産婦誌, 38: 2089, 1986.
  2. 大浜紘三: 染色体異常児の出生前淘汰. 先天異常, 22: 391, 1982.
  3. Jones, K.H. and Senft, J.A.: An improved method to determine cell viability by simultaneous staining with fluorescein diacetate-propidium iodide. J. Histochemst. Cytochemist., 33: 77, 1985.
  4. Kajino, T., Kanazawa, K. and Takeuchi, S.: Blocking effects of maternal serum-IgG on materno-fetal lymphocyte reaction and their individual specificity. Am. J. Repro. Immunol., 4: 27, 1983.
  5. Mowbray, J.F., Gibbings, C., Liddell, H., Reginald, P.W., Underwood, J.L. and Beard, R. W.: Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal cells. Lancet, 1: 941, 1985.
  6. Takakuwa, K., Kanazawa, K. and Takeuchi, S.: Production of blocking antibodies by vaccination with husband's lymphocytes in unexplained recurrent aborters, the role in successful pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol., 10: 1, 1986.
  7. Takeuchi, S.: Immunology of growth and demise of embryo-trophoblast unit indicated by comparative study between abortion and hydatidiform mole—A Nature's Experiment System, in "Immunobiology of Transplantation, Cancer and Pregnancy" (ed. P.K. Ray), 305. Pergamon Press, New York, 1983.
  8. Takeuchi, S.: Immunology of spontaneous abortion and hydatidiform mole. Am. J. Reprod. Immunol., 1: 23, 1980.
- (No. 6372 昭63・5・19受付)