

# Studies on Plasma Glycoprotein Levels in Preeclamptic Patients

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8496">http://hdl.handle.net/2297/8496</a>

## 妊娠中毒症における血中グリコプロテインの動態に関する研究

金沢大学医学部産科婦人科学講座 (主任: 西田悦郎教授)

原 田 丈 典

妊娠中毒症における血中グリコプロテイン (glycoprotein) の変動を検索する目的で、正常妊婦 (正常群) 25名と重症妊娠中毒症妊婦 (妊娠中毒症群) 13名について妊娠特異蛋白である妊娠特異  $\beta_1$  糖蛋白 (pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein,  $\beta_1$ SP<sub>1</sub>) およびヒト胎盤性乳汁分泌ホルモン (human placental lactogen, hPL), 妊娠関連蛋白である妊娠関連  $\alpha_2$  糖蛋白 (pregnancy-associated  $\alpha_2$ -glycoprotein,  $\alpha_2$ PA) を測定し、あわせてその他43種類の血中蛋白分画の変動を調べた。血中蛋白分画測定には微量一元放射免疫拡散法 (micro single radial immunodiffusion method, MSRID) を用いた。 $\beta_1$ SP<sub>1</sub>, hPL および  $\alpha_2$ PA の血中濃度は、正常群では妊娠の進行とともに上昇したが、妊娠中毒症群では第3三半期の正常妊婦 (後期正常群) に比しいずれも低値であり、妊娠中毒症による胎盤の機能障害との関連性が示唆された。また、妊娠中毒症群では後期正常群に比較して、 $\alpha_1$ -アンチトリプシン ( $\alpha_1$ -antitrypsin) および  $\beta$ -リポ蛋白 ( $\beta$ -lipoprotein) の著増 ( $p < 0.01$ ) と、セルロプラスミン (ceruloplasmin) および  $\alpha_1$ -リポ蛋白 ( $\alpha_1$ -lipoprotein) の有意な増加がみられた ( $p < 0.05$ )。これに対して、ハプトグロビン (haptoglobin, Hp),  $\beta_2$  糖蛋白 I ( $\beta_2$ -glycoprotein I),  $\alpha_1$  アンチキモトリプシン ( $\alpha_1$ -antichymotrypsin), C4 成分 (C4-component), アンチトロンビン III (antithrombin III, AT III), プラスミノゲン (plasminogen, Pmg), Cls インアクチベーター (Cls inactivator, Cls I), G 免疫グロブリン (immunoglobulin G) などは有意の減少を示した ( $p < 0.01$ )。以上より、妊娠中毒症群における血中  $\beta_1$ SP<sub>1</sub>, hPL および  $\alpha_2$ PA 値の低下は、胎児-胎盤機能障害を反映し、妊婦血中の Hp, AT III, Cls I, Pmg などの蛋白分画の変動パターンは、妊娠中毒症の予知ならびに重症度を判断するのに有用であると考えられた。

**Key words** preeclampsia, plasma glycoprotein, pregnancy specific protein, pregnancy associated protein

妊娠により母体内環境は変化し、非妊時に比し極めて異なった状態となる。妊娠・分娩・産褥時の母体の調整に主導的役割を果たしているのは内分泌機構であり、その影響のもとに他の身体諸機構も非妊時と異なる動態を呈しながら、種族保存機能を完遂している。また、血中には各種蛋白分画が存在するが、妊娠によりそれぞれ特異的な変動を呈し、妊娠の維持および胎児の保護に役立っていると考えられる。しかし、この期間中に生じる種々の妊娠合併症は母体と胎児の状態を悪化させる可能性があるが、特に問題となる合併症のひとつに妊娠中毒症がある。一般的に妊娠中毒症は、妊娠後期に高血圧、蛋白尿、浮腫を主症状として急激に発症する。妊娠中毒症に関する研究は古くより多数行われ、病因に関しては、免疫説、毒素説、代謝異常説、ストレス説等種々存在するが、いまだにその本態は明確にされてはいない。今回、血中グリコプロテイン動態より妊娠中毒症の病態の一端を究明しようと試みた。

妊娠特異蛋白 (pregnancy specific protein) は、妊娠時に特異的に血中に出現する蛋白分画で、胎盤より分泌され、その母体血中濃度は胎盤重量や胎盤機能状態により変動するとされている<sup>1)~4)</sup>。これには、妊娠特異  $\beta_1$  糖蛋白 (pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein,  $\beta_1$ SP<sub>1</sub>), ヒト胎盤性乳汁分泌ホルモン (human

placental lactogen, hPL), ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (human chorionic gonadotropin, hCG) などがあり、その母体血中濃度の測定は妊娠の初期診断や胎盤機能検査として日常の臨床において応用されている。また、妊娠関連蛋白 (pregnancy associated protein) といわれているものは、妊娠時のみならず悪性腫瘍の場合にも血中濃度が上昇するとされている<sup>5)</sup>。これには妊娠関連  $\alpha_2$  糖蛋白 (pregnancy-associated  $\alpha_2$ -glycoprotein,  $\alpha_2$ PA) などが含まれる。 $\alpha_2$ PA は妊娠特異蛋白と同様に絨毛、胎盤および脱落膜由来と考えられており、産生されたその多くは母体血中に放出され、胎児血中には殆ど証明されない<sup>6)</sup>。したがって、母体血中  $\alpha_2$ PA 濃度は胎盤機能と関連し、その機能異常がみられる場合に变化する可能性がある。さらに、妊娠により母体血中に存在する種々のグリコプロテイン (glycoprotein) 濃度にも著明な変動がみられるが<sup>7)~10)</sup>、その主たる原因は妊娠に伴う内分泌的变化によるとされており、また妊娠中毒症などの母体の異常によってもその変動パターンが異なる可能性がある。

本研究では、妊娠に関与する血中蛋白分画を検索するとともに妊娠中毒症におけるその変動を検索する目的で、正常妊婦と妊娠中毒症妊婦を対象として、血中グリコプロテイン濃度の動

平成5年11月18日受付, 平成5年12月14日受理

Abbreviations:  $\alpha_1$ AG,  $\alpha_1$ -acid glycoprotein;  $\alpha_1$ AT,  $\alpha_1$ -antitrypsin;  $\alpha_1$ B,  $\alpha_1$ B-glycoprotein;  $\alpha_1$ Lp,  $\alpha_1$ -lipoprotein;  $\alpha_1$ mic,  $\alpha_1$ -microglobulin;  $\alpha_1$ T,  $\alpha_1$ T-glycoprotein;  $\alpha_1$ X,  $\alpha_1$ -antichymotrypsin;  $\alpha_2$ HS,  $\alpha_2$ HS-glycoprotein;  $\alpha_2$ M,  $\alpha_2$ -macroglobulin;  $\alpha_2$ PA, pregnancy associated  $\alpha_2$ -glycoprotein;  $\alpha_2$ PI,  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor; AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; Alb, albumin; AT III, antithrombin III;  $\beta_1$ SP<sub>1</sub>, pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein;  $\beta_2$ I,  $\beta_2$ -glycoprotein I;  $\beta_2$ III,

態を比較検討した。

### 対象および方法

#### I. 対 象

対象は、重症妊娠中毒症例(妊娠中毒症群)13名と正常妊娠例(正常群)25名である。

##### 1. 妊娠中毒症群(表1)

重症妊娠中毒症の症例は、年齢24~37歳、初産婦6例、1経産婦5例、2経産婦1例、3経産婦1例であった。妊娠30~37週で発症しており、収縮期血圧は150~260mmHg、拡張期血圧は100~140mmHgであった。尿蛋白量については、痕跡程度から9.0g/Lまでの症例がみられた。浮腫は下腿のみに限局するものから全身に強度に出現したものまで存在した。分娩様式は、帝王切開11例、経産分娩2例であった。得られた児の出生時体重は920~3000gであった。妊娠後半期における2回以上の測定で、収縮期血圧160mmHg以上、拡張期血圧110mmHg以上のもの、または妊娠前半期の拡張期血圧より20mmHg以上の上昇をみたもの、尿蛋白量3.0g/L以上で全身浮腫を伴うものを重症妊娠中毒症とした。

##### 2. 正常群

正常な妊娠経過を経たもの25名の年齢は22~36歳であり、既往の分娩回数は0~3回であった。妊娠期間は39~41週で、いずれもその期間内に正常に分娩を終了した。

#### II. 採 血

正常群では、妊娠第1三半期[first trimester, 8.2±1.9週(採血週数, 平均値±標準偏差), 7例, 採血回数n=7], 第2三半期(second trimester, 21.3±4.1週, 10例, 採血回数n=10)および第3三半期(third trimester, 35.4±3.1週, 25例, 採血回数n=37)のそれぞれの期に、妊娠中毒症群では、その発症時期がすべて第3三半期の症例(34.5±2.4週, 13例, 採血回数n=27)であったのでこの期に採血した。なお、第3三半

期の正常群(後期正常群)および妊娠中毒症群では、同期間内に同一症例より1~2回の採血を行なった。採血は真空採血管を用い肘静脈より10mL採取し、4℃にて30分間静置後、4℃, 3000rpm, 10分間遠心分離し、得られた血清を測定時まで-80℃にて凍結保存した。また、同時に行なった血漿の採取は、1/10容3.8%クエン酸ナトリウムを含む真空採血管を用いて10mL採血し、3000rpm, 10分間遠心後、血漿を分離し-80℃で保存した。

#### III. 測定方法

##### 1. 測定した血中蛋白分画

血清にて測定した蛋白分画は、 $\beta_2$ SP<sub>1</sub>, hPL,  $\alpha_2$ PA, ハプトグロビン(haptoglobin, Hp),  $\alpha_1$ アンチトリプシン( $\alpha_1$ -antitrypsin,  $\alpha_1$ AT),  $\alpha_1$ 酸性糖蛋白( $\alpha_1$ -acid glycoprotein,  $\alpha_1$ AG),  $\alpha_1$ B糖蛋白( $\alpha_1$ B-glycoprotein,  $\alpha_1$ B),  $\alpha_1$ アンチキモトリプシン( $\alpha_1$ -antichymotrypsin,  $\alpha_1$ X),  $\alpha_1$ T糖蛋白( $\alpha_1$ T-glycoprotein,  $\alpha_1$ T), 9.5S $\alpha_1$ 糖蛋白(9.5S $\alpha_1$ -glycoprotein, 9.5S $\alpha_1$ ), 血清アミロイドP成分(serum-amyloid-P-component, SAP),  $\alpha_1$ ミクログロブリン( $\alpha_1$ -microglobulin,  $\alpha_1$ mic), インター $\alpha$ トリプシンインヒビター(inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor, I $\alpha$ I),  $\alpha_2$ マクログロブリン( $\alpha_2$ -macroglobulin,  $\alpha_2$ M),  $\alpha_2$ HS糖蛋白( $\alpha_2$ HS-glycoprotein,  $\alpha_2$ HS), Zn- $\alpha_2$ 糖蛋白(Zn- $\alpha_2$ -glycoprotein, Zn $\alpha_2$ ), セルプラスミン(ceruloplasmin, Cp), ヘモペキシン(hemopexin, Hx), Gcグロブリン(Gc-globulin, Gc),  $\alpha_1$ 胎児蛋白( $\alpha_1$ -fetoprotein, AFP), 8S $\alpha_3$ 糖蛋白(8S $\alpha_3$ -glycoprotein, 8S $\alpha_3$ ), トランスフェリン(transferrin, Tf),  $\beta_2$ 糖蛋白I( $\beta_2$ -glycoprotein I,  $\beta_2$ I),  $\beta_2$ 糖蛋白III( $\beta_2$ -glycoprotein III,  $\beta_2$ III),  $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ mic), G免疫グロブリン(immunoglobulin G, IgG), A免疫グロブリン(immunoglobulin A, IgA), M免疫グロブリン(immunoglobulin M, IgM), D免疫グロブリン(immunoglobulin D, IgD), E免疫グロブリン(immunoglobulin E, IgE), 補体C1s(C1s-component, C1s), 補体C1q(C1q-component, C1q),

Table 1. Clinical characteristics of preeclamptic patients

Case number	Name	Gestational period <sup>a)</sup>	Blood pressure (mmHg) Systolic/Diastolic	Urinary protein (%)	Edema	Mode of delivery <sup>b)</sup>	Sex	Infant Body weight (g)
1	K.H.	34W6D	180-200/120-130	3.0	General	C.S.	♂	1860
2	F.S.	36W0D	160-170/100-110	3.0	General	V.D.	♀	2460
3	Y.M.	34W0D	190-210/110-120	5.0	Tibial	C.S.	♂	1660
4	S.M.	37W1D	170-180/110-120	2.0	General	C.S.	♂	2320
5	H.T.	36W1D	160-170/100-106	0.6	Tibial	C.S.	♂	2500
6	K.A.	30W3D	190-196/106-110	9.0	General	C.S.	♀	1440
7	N.Y.	36W0D	150-190/120-140	7.0	General	C.S.	♀	2540
8	I.T.	37W2D	196-200/120-126	2.0	General	C.S.	♂	3000
9	B.M.	37W1D	190-260/100-140	Trace	Tibial	C.S.	♂	1870
10	T.M.	30W2D	170-186/120-130	6.0	General	C.S.	♀	920
11	M.M.	36W1D	160-170/120-130	7.0	Tibial	V.D.	♂	1250
12	O.H.	33W4D	180-192/100-110	2.6	General	C.S.	♀	1150
13	M.T.	33W2D	180-190/120-130	9.0	General	C.S.	♀	950

a) W, week; D, day.

b) C.S., cesarean section; V.D., vaginal delivery.

$\beta_2$ -glycoprotein III;  $\beta_2$ mic,  $\beta_2$ -microglobulin;  $\beta$ Lp,  $\beta$ -lipoprotein; C1q, C1q-component; C1s, C1s-component; C1s I, C1s inactivator; C3c, C3c-component; C3PA, C3-proactivator; C4, C4-component; C5, C5-component; C6, C6-component; C9, C9-component; Cp, ceruloplasmin; CRP, C-reactive protein; DIC, disseminated intravascular coagulation syndrome; Gc, Gc-globulin; Hb, hemoglobin; Hp, haptoglobin; hPL, human

C1s インアクチベーター (C1s inactivator, C1s I), 補体 C3c (C3c-component, C3c), C3 プロアクチベーター C3-proactivator, C3PA), 補体 C4 (C4-component, C4), 補体 C5 (C5-component, C5), 補体 C6 (C6-component, C6), 補体 C9 (C9-component, C9),  $\alpha_1$  リポ蛋白 ( $\alpha_1$ -lipoprotein,  $\alpha_1$ Lp),  $\beta$  リポ蛋白 ( $\beta$ -lipoprotein,  $\beta$ Lp), プレアルブミン (prealbumin, PA), アルブミン (albumin, Alb), C 反応性蛋白 (C-reactive protein, CRP), レチノール結合蛋白 (retinol-binding-protein, RBP) であった。また、血漿中において測定した蛋白分画は、アンチトロンビンⅢ (antithrombin Ⅲ, AT Ⅲ) およびプラスミノゲン (plasminogen, Pmg) であった。

## 2. 抗血清

ヒト 9.5S $\alpha_1$  (SAP), Alb,  $\alpha_1$ Lp, RBP, C9, Tf,  $\beta_2$ mic, IgM, IgA, IgD, IgG に対する抗血清は、それぞれの蛋白分画を精製し、家兎や山羊に免疫して得たものを用いた。免疫方法は、精製した各蛋白分画を完全フロイントアジュバント (complete Freund's adjuvant, Difco Lab., Detroit, USA) に混じて乳状液 (emulsion) を作製し、雌家兎または雌山羊に注射した。さらに2週間隔で3回同蛋白分画と不完全フロイントアジュバント (incomplete Freund's adjuvant, Difco Lab.) で作製した乳状液を注射し、追加免疫を行なった。抗ヒト C6 血清は Cooper Biomedical 社 (Malvern, USA) のもの、抗ヒト  $\beta_1$ SP $_1$ ,  $\alpha_2$ PA 血清は Dakopatte 社 (Glostrup, Denmark) のもの、抗ヒト Pmg 血清は Nordic 社 (Tilburg, Netherland) のもの、その他のヒト  $\alpha_1$ AT,  $\alpha_1$ AG,  $\alpha_1$ B,  $\alpha_1$ X などに対する抗血清は Behring 社 (Marburg, Germany) のものを用いた。

## 3. 血中蛋白測定方法

血中総蛋白量は、屈折率法およびビュレット法で定量した。各種蛋白分画濃度の測定は、微量一元放射免疫拡散法 (micro single radial immunodiffusion method, MSRID)<sup>13)14)</sup>で行なった。

### 1) 血清 $\beta_1$ SP $_1$ および hPL の測定

$\beta_1$ SP $_1$ , hPL の測定には MSRID を用いた。本法における抗体を含むアガロースゲル (agarose gel) 板の作製には、特製の流し型を使用した。すなわち、6.5×10cm の2枚のガラス板の間に、厚さ1mmで、底辺6.5cm、高さ10cm、わく巾1cmのU字型のアルミ製わくを挟み、クリップで固定し流し型を作った。この流し型に下記の如く、2%寒天 (アガロース A-37, 半井化学薬品, 京都) 液を注入、凝固して抗体寒天板 (antibody agarplate) を作製した。寒天は、0.5M ベロナール緩衝液 (barbiturate buffer, pH8.6, イオン強度  $\mu=0.05$ ) に2% W/V 濃度に溶解し、57℃に保持し、これに適量の抗血清を混和した。 $\beta_1$ SP $_1$  では0.1mL, hPL では0.08mLの抗血清を4.1mLの寒天液に混合した。凝固した抗体寒天板をわくからはずし、特製の注射針を用いて32個の穴をあけ、2穴は標準血清 (抗原) 用, 他は被検血清用とした。穴の直径は、 $\beta_1$ SP $_1$  では1.2mm, hPL では3.0mmで、これに $\beta_1$ SP $_1$  では1.0 $\mu$ L, hPL では8.0 $\mu$ Lの被検血清を注入した。血清注入には10 $\mu$ L微量注入器 (Hamilton, Reno, USA) を使用した。妊娠特異蛋白を含む標準血清の入手が不可能のため、-80℃に保存した妊娠36週の正

常妊婦のプール血清を標準血清として用い、その濃度を100%の基準値とした。

被検血清注入後、湿箱中に72時間静置した。この間に反応は終点に達した。次いで、72時間の間、脱蛋白液である0.02M, pH8.0ホウ酸緩衝生理的食塩水 (borate-buffered saline, 0.85% NaCl) に浸した後、寒天板を蒸留水で湿した濾紙で被い、そのまま室温で放置し乾燥させた。その後、寒天板をコマシーブリリアントブルー (Coomassie brilliant blue G-250, 半井化学薬品) で染色し、乾燥させてから拡散輪の直径を測定した。直径の測定は、計測器附の陰影拡大器 (profile projection Nikon 6C, 日本光学, 大阪) で投影拡大して計測した。被検血清の拡散輪の直径を2乗した数値を標準血清のそれらと比較して、蛋白分画の相対濃度を算出した。

### 2) 血清 $\alpha_2$ PA の測定

$\alpha_2$ PA の測定も MSRID にて行なった。抗体寒天板は、4.1mLの寒天液に0.15mLの抗血清を注入し作製した。 $\alpha_2$ PA は非妊婦血中にも微量存在する蛋白分画であり、標準血清としては妊娠36週の正常妊婦プール血清ではなく多用途日本人標準血清であるQS血清 (Hoechst-Japan, 東京) を使用した。本血清は、数千人の正常人新鮮血清をプールし、微量ずつアンブル内で凍結乾燥し-80℃で保存されたものである。この1アンブルを50 $\mu$ Lの蒸留水に溶解し100%標準血清とした。また、同時に蒸留水25 $\mu$ Lに溶解した200%標準血清を作製し、両者を標準血清として寒天板の2穴に8 $\mu$ Lずつ注入した。さらに測定すべき被検者の血清8 $\mu$ Lを同様に抗体寒天板の別の穴に注入した。

100%標準血清100mLには、 $\alpha_1$ AG, 54.9mg;  $\alpha_1$ AT, 231.8mg;  $\alpha_1$ B, 39.6mg;  $\alpha_1$ Lp, 496.8mg;  $\alpha_2$ M, 244.8mg;  $\alpha_2$ HS, 77.0mg; ATⅢ, 30.0mg; Alb, 3690.9mg;  $\beta_2$ I, 18.7mg;  $\beta_2$ Ⅲ, 9.7mg;  $\beta$ Lp, 622.0mg; Cp, 33.8mg; Clq, 12.8mg; C1s, 3.6mg; C1s I, 26.0mg; C3, 77.0mg; C4, 23.7mg; C9, 7.9mg; Gc, 50.4mg; Hp, 114.3mg; Hx, 115.3mg; IgG, 1610.6mg; IgA, 273.8mg; IgM, 332.5mg; PA, 34.4mg; SAP (9.5S $\alpha_1$ ), 3.1mg; Tf, 311.2mg が含有するとされている。

### 3) 血中蛋白分画の測定

血中蛋白43分画は MSRID で測定した。抗体寒天板は、各蛋白分画により寒天板中の至適抗血清濃度が異なるため、蛋白分画によっては0.03~0.40mLの抗血清を4.10mLの寒天板に混和することにより作製した。凝固した各寒天板に特製の注射針を用いて直径1.0mmの穴を32個あけ、4穴は標準血清用, 他は被検血清用とした。標準血清にはQS血清を用い、100%標準血清, 200%標準血清の両者を抗体寒天板にそれぞれ2穴ずつ注入した。被検血清注入には、反復分注器 PB600 (Hamilton) と10 $\mu$ L微量注入器を特製連結したものを使用して、0.4 $\mu$ Lを各穴に注入した。

### 4) MSRID での測定値の再現性

9.5S $\alpha_1$  濃度の判明している被検血清を21本の試験管に分注し、各検体中の濃度を MSRID で測定したところ、すべての被検血清濃度は判明している血清濃度の100 $\pm$ 3% (平均値 $\pm$ 標準

placental lactogen; Hx, hemopexin; I $\alpha$ I, inter- $\alpha$ -trypsin inhibitor; IgA, immunoglobulin A; IgD, immunoglobulin D; IgE, immunoglobulin E; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; MSRID, micro single radial immunodiffusion method; PA, prealbumin; PAPP, pregnancy associated plasma protein; Pmg,

準偏差)の範囲内にあった。

IV. 測定成績の表示

血清  $\beta_1\text{SP}_1$  および hPL 濃度は、妊娠36週の正常妊婦プール血清中濃度に対する相対値(%)として表わし、血中  $\alpha_2\text{PA}$  およびその他の各蛋白分画濃度は、QS 血清中濃度に対する相対値(%)として表示した。なお、後期正常群と妊娠中毒症群の血中各蛋白分画濃度の比較においては、妊娠中毒症群で後期正常群に比し有意の増加がみられたものを高値を示す蛋白分画、有意の減少がみられたものを低値を示す蛋白分画とした。

V. 統計的処理

平均値の差の検定は、分散比の検定(F検定)により母分散が等しいかどうかを検定した後、母分散が等しい場合にはt検定(Student-t)で行ない、母分散が等しくない場合にはWelchの方法で行ない、平均値および標準偏差より統計量を計算して、有意水準5%、1%、0.1%の両側検定によって判定した。

成 績

1. 正常群および妊娠中毒症群の血中妊娠特異蛋白濃度

1. 正常群における血中妊娠特異蛋白濃度

正常群の血中  $\beta_1\text{SP}_1$  濃度は、図1に示すごとく、第1三半期では13±9% (平均値±標準偏差, n=7)、第2三半期では34±9% (n=10)、第3三半期では89±19% (n=19)であり、妊娠の進行とともに上昇することが認められた。

血中 hPL については、図2に示すごとく、第2三半期では126±25% (n=9)、第3三半期では166±44% (n=25)であり、 $\beta_1\text{SP}_1$  と同様に妊娠後期に増加することが認められた。

2. 妊娠中毒症群における血中妊娠特異蛋白濃度

妊娠中毒症群の血中  $\beta_1\text{SP}_1$  濃度は、76±26% (n=20)で、後期正常群のそれと比較すると低値であった ( $p < 0.05$ ) (図1)。

また、hPL 濃度も135±47 (n=10)と後期正常群の濃度に比し低値を示した ( $p < 0.05$ ) (図2)。

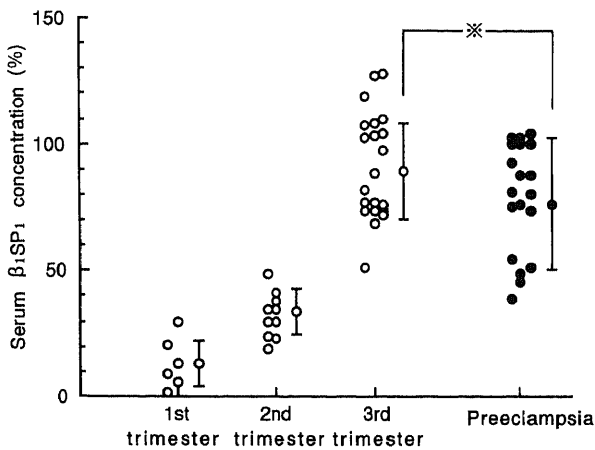


Fig. 1. Comparison between pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein ( $\beta_1\text{SP}_1$ ) levels in normal pregnant and that in preeclamptic patients. Serum levels of  $\beta_1\text{SP}_1$  are expressed as the percentage of pooled sera taken from healthy pregnant women of 36 weeks of gestation. ○, normal pregnancy; ●, preeclampsia. Each bar represents the mean±SD. ※,  $p < 0.05$ .

II. 正常群および妊娠中毒症群の血中妊娠関連蛋白濃度

1. 正常群における血中妊娠関連蛋白濃度

正常群の  $\alpha_2\text{PA}$  濃度は、図3に示すごとく、第1三半期では376±329% (n=7)、第2三半期は、1401±201% (n=6)、第3三半期では、2505±1164% (n=12)であり、妊娠により上昇し、妊娠の進行とともに著増した。

2. 妊娠中毒症群における血中妊娠関連蛋白濃度

妊娠中毒症群の  $\alpha_2\text{PA}$  濃度は、1975±1022% (n=27)であり、後期正常群の濃度に比し低値傾向を示した(図3)。

III. 後期正常群および妊娠中毒症群の血中蛋白分画濃度

1. 妊娠中毒症群で高値を示した蛋白分画

図4に血中  $\alpha_1\text{AT}$ ,  $\beta\text{LP}$ , Cp および  $\alpha_1\text{LP}$  濃度について後期正常群と妊娠中毒症群を比較して示した。

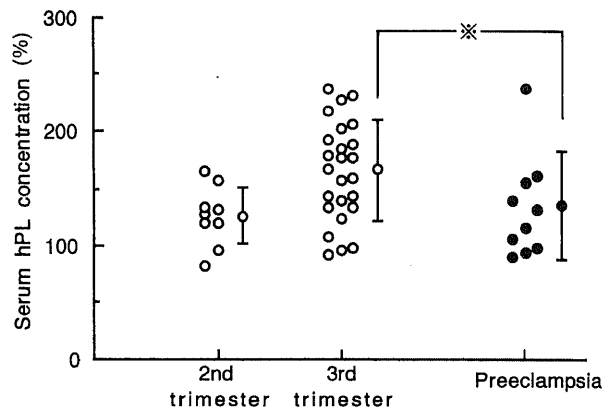


Fig. 2. Comparison between human placental lactogen (hPL) levels in normal pregnant and that in preeclamptic patients. Serum levels of hPL are expressed as the percentage of pooled sera taken from healthy pregnant women of 36 weeks of gestation. ○, normal pregnancy; ●, preeclampsia. Each bar represents the mean±SD. ※,  $p < 0.05$ .

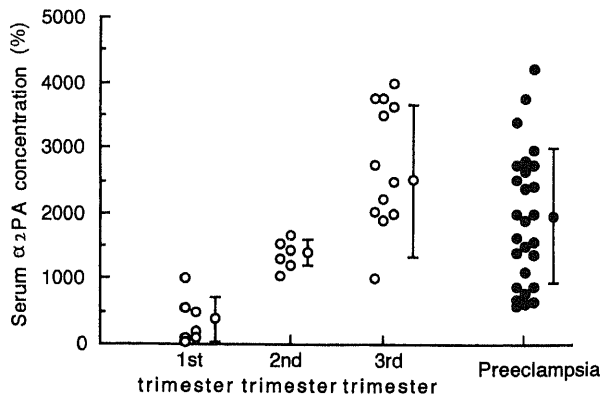


Fig. 3. Comparison between pregnancy-associated  $\alpha_2$ -glycoprotein ( $\alpha_2\text{PA}$ ) levels in normal pregnant and that in preeclamptic patients. Serum levels of  $\alpha_2\text{PA}$  are expressed as the percentage of pooled standard sera (QS sera). ○, normal pregnancy; ●, preeclampsia. Each bar represents the mean±SD. There is no significant difference between normal pregnancy and preeclampsia.

plasminogen; RBP, retinol-binding-protein;  $8\text{S}\alpha_3$ ,  $8\text{S}\alpha_3$ -glycoprotein;  $9.5\text{S}\alpha_1$ ,  $9.5\text{S}\alpha_1$ -glycoprotein; SAP, serum-amyloid-P-component; Tf, transferrin;  $\text{Zn}\alpha_2$ ,  $\text{Zn}\alpha_2$ -glycoprotein

後期正常群の血中  $\alpha_1$ AT 濃度は  $220 \pm 38\%$  ( $n=37$ ) であり、非妊婦に比し倍増がみられた。妊娠中毒症群では  $252 \pm 37\%$  ( $n=22$ ) とさらに上昇し、後期正常群に比しても有意に高値であった ( $p < 0.01$ )

血中  $\beta$ Lp 濃度は、後期正常群においても  $209 \pm 46\%$  ( $n=36$ ) と非妊婦に比較し増加がみられるが、妊娠中毒症群では  $399 \pm 117\%$  ( $n=20$ ) とさらに約 2 倍に著増した ( $p < 0.01$ )。

血中 Cp 濃度も、後期正常群では  $257 \pm 41\%$  ( $n=18$ ) と妊娠により増加を示す蛋白分画であるが、妊娠中毒症群では  $296 \pm 63\%$  ( $n=22$ ) とさらに増加がみられた ( $p < 0.05$ )。

血中  $\alpha_1$ Lp 濃度については、後期正常群でも  $196 \pm 39\%$  ( $n=37$ ) と非妊婦に比し上昇を認められたが、妊娠中毒症群では  $230 \pm 42\%$  ( $n=20$ ) とさらなる高値を示した ( $p < 0.05$ )。

2. 妊娠中毒症群で低値を示した蛋白分画

図 5 に血中 Hp,  $\beta_2$ I, C4 および  $\alpha_1$ X 濃度について後期正常群と妊娠中毒症群を比較して示した。

血中 Hp 濃度は、後期正常群では  $119 \pm 36\%$  ( $n=25$ ) と非妊婦とほぼ同程度であるにもかかわらず、妊娠中毒症群では  $31 \pm 24\%$  ( $n=25$ ) と顕著な低下が認められた ( $p < 0.001$ )。

血中  $\beta_2$ I 濃度についても、後期正常群の  $116 \pm 21\%$  ( $n=22$ ) に比し、妊娠中毒症群では  $76 \pm 13\%$  ( $n=19$ ) と著明な低値を示した ( $p < 0.01$ )。

血中 C4 濃度は、後期正常群では  $116 \pm 28\%$  ( $n=19$ ) であったが、妊娠中毒症群では  $60 \pm 26\%$  ( $n=14$ ) と著しい減少がみられた ( $p < 0.001$ )。

血中  $\alpha_1$ X 濃度も、後期正常群の  $113 \pm 20\%$  ( $n=37$ ) に比し、妊娠中毒症群では  $97 \pm 24\%$  ( $n=24$ ) と低下がみられた ( $p < 0.01$ )。

図 6 に血中 ATIII, Pmg, Cls I および IgG 濃度について後期正常群と妊娠中毒症群を比較して示した。

血中 ATIII 濃度については、後期正常群では  $118 \pm 8\%$  ( $n=23$ ) と非妊婦に比し軽度の増加がみられる蛋白分画であるにもかかわらず、妊娠中毒症群においては  $70 \pm 17\%$  ( $n=20$ ) と著明な低下が認められた ( $p < 0.001$ )。

血中 Pmg は、後期正常群では  $160 \pm 29\%$  ( $n=36$ ) と妊娠にて増加する蛋白分画であったが、妊娠中毒症群では  $117 \pm 42\%$  ( $n=20$ ) と後期正常群に比して低下がみられた ( $p < 0.001$ )。

Cls I については、後期正常群でも  $83 \pm 13\%$  ( $n=24$ ) と妊娠によりわずかに減少がみられたが、妊娠中毒症群では  $65 \pm 16\%$  ( $n=21$ ) とさらに低下を示した ( $p < 0.001$ )。

免疫グロブリンである IgG 濃度は、後期正常群では  $110 \pm 16\%$  ( $n=22$ ) であったが、妊娠中毒症群では  $78 \pm 18\%$  ( $n=21$ ) と減少がみられた ( $p < 0.01$ )。

3. 妊娠中毒症群で有意の変動を示さなかった蛋白分画

表 2 に妊娠中毒症群において血中蛋白分画が上昇するもの、減少するものおよび変動を示さなかったものをまとめて示した。後期正常群と妊娠中毒症群の血中濃度の比較において、有意の差が認められなかった蛋白分画は、 $\alpha_1$ AG, Gc, IaI, Hx などであった。補体成分の中で C4 は低下を示したが、Clq, C3PA, C5, C9 には変化がみられなかった。また、有意差は認め

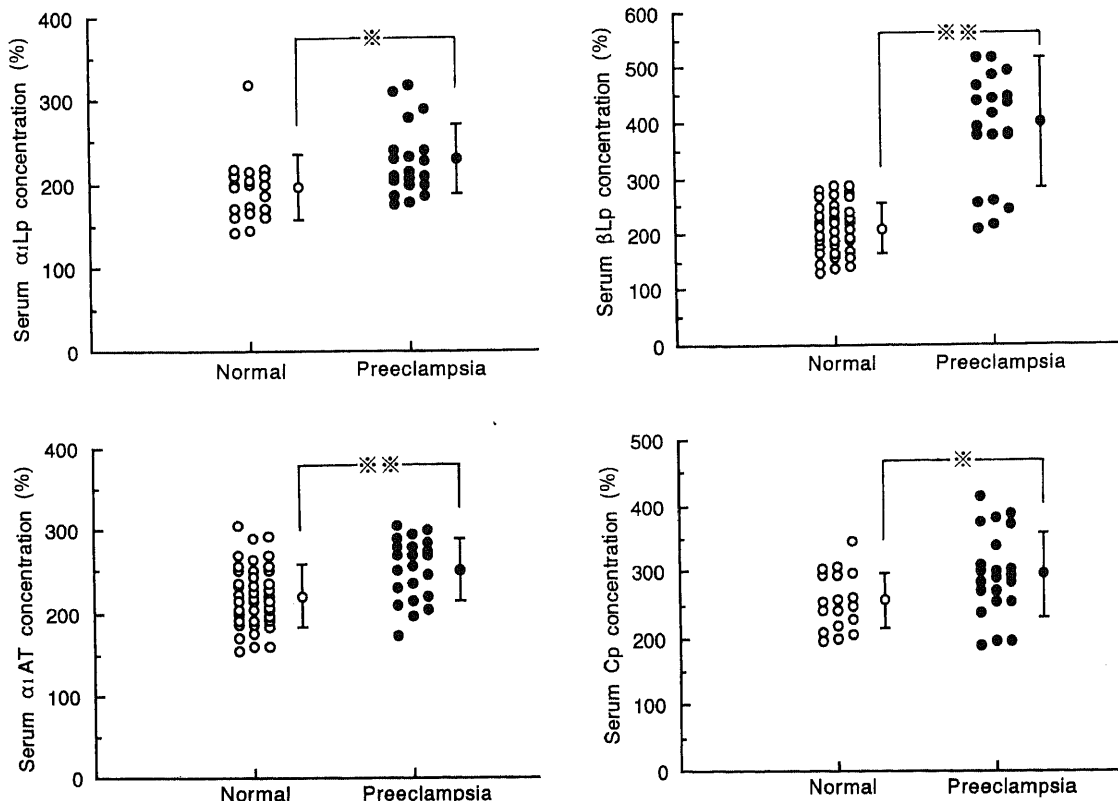


Fig. 4. Serum protein components showed higher concentration in preeclamptic pregnancy compared with normal pregnancy. Serum levels of each protein component are expressed as the percentage of pooled standard sera (QS sera).  $\alpha_1$ Lp,  $\alpha_1$ -lipoprotein;  $\beta$ Lp,  $\beta$ -lipoprotein;  $\alpha_1$ AT,  $\alpha_1$ -antitrypsin; Cp, ceruloplasmin. ○, normal pregnancy; ●, preeclampsia. Each bar represents the mean  $\pm$  SD. \*\*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*,  $p < 0.05$ .

られなかったが、妊娠中毒症群では後期正常群に比し、 $Zn\alpha_2$ は減少傾向を示し、 $\alpha_2M$ には増加傾向を認めた。血中 Alb 濃度については、正常群でも非妊婦のそれに比し79±16%と低下がみられたが、妊娠中毒症群では72±10%と有意の変動を示さなかった。

### 考 察

胎盤は母児間の物質交換のみならず、妊娠継続に必要なホルモンや血清蛋白の産生・分泌および代謝する作用を有している。また、直接および間接的に母体の免疫学的寛容に関与し、胎児を保護していると考えられている。

妊娠時における母体血中の蛋白分画には多くの変動がみられるが、中でも妊娠時に特異的に出現する  $\beta_2SP_1$  や hPL などの妊娠特異蛋白や  $\alpha_2PA$  などの妊娠関連蛋白が著増することはよく知られている。しかし、特に妊娠第3三半期に発症することが多い妊娠中毒症などの病的状態では、正常妊娠とその変動パターンが異なる可能性がある。今回の研究では、妊娠中毒症群と後期正常群の各種血中蛋白分画濃度を比較した。

妊娠特異蛋白である  $\beta_2SP_1$  は、Tatarinov ら<sup>18)</sup>により発見され、Bohn<sup>19)</sup>が胎盤より抽出・分離した分子量90,000±5,000、28%の糖質を含むグリコプロテインである。その後、 $\beta_2SP_1$  は妊娠関連血漿蛋白 (pregnancy associated plasma protein, PAPP) のひとつである PAPP-C と同一であることが Lin ら<sup>1)</sup>によって明らかにされた。その生理学的機能は不明であるが、エストリオール (estriol,  $E_3$ )、エストラジオール (estradiol)

やコルチゾール (cortisol) と結合する蛋白であり<sup>17)</sup>、試験管内において植物性血球凝集素 (phytohemagglutinine, PHA) 刺激によるリンパ球の幼若化反応を抑制するとされている<sup>18)</sup>。 $\beta_2SP_1$  は絨毛細胞によって産生され、その殆どが母体血中に分泌される<sup>19)</sup>。その半減期は24時間と長く、受精後7日目より母体血中に検出され以後急激に増加する<sup>19)</sup>。その母体血中濃度は、胎児重量や胎盤重量と相関するとされており、子宮内胎児発育遅延や胎盤機能不全を合併することの多い妊娠中毒症例では低値を示すとの報告が多数みられる<sup>2120)~28)</sup>。しかし、糖尿病合併妊娠や血液型不適合妊娠では変化がみられないともされている<sup>20)26)</sup>。今回の結果でも、血中  $\beta_2SP_1$  濃度は妊娠週数と共に増加したが、妊娠中毒症群では後期正常群に比し有意の低値を示した。これは、妊娠中毒症における胎盤機能障害と関連があるものと考えられた。

hPL は、胎盤の合胞細胞より分泌される蛋白ホルモン (peptide hormone) で、ヒト絨毛性成長胎盤刺激ホルモン (human chorionic somatomammotropin) とも呼ばれる。Ito ら<sup>29)</sup>によって報告され、Josimovich ら<sup>30)</sup>により分離・抽出された。歴史的にみて hCG が胎盤で産生される第1の蛋白ホルモンとすれば、hPL は第2の蛋白ホルモンといえる。hPL は、191個のアミノ酸よりなる分子量22,000の蛋白体で、構造中に2つの S-S 結合を有し、ヒト成長ホルモン (growth hormone) と免疫学的に部分交叉を示す<sup>31)</sup>。その生理作用としては、乳腺に対して強い催乳作用を有することであるが、糖・脂質代謝の調節にも関与している。すなわち、母体における脂質分解と

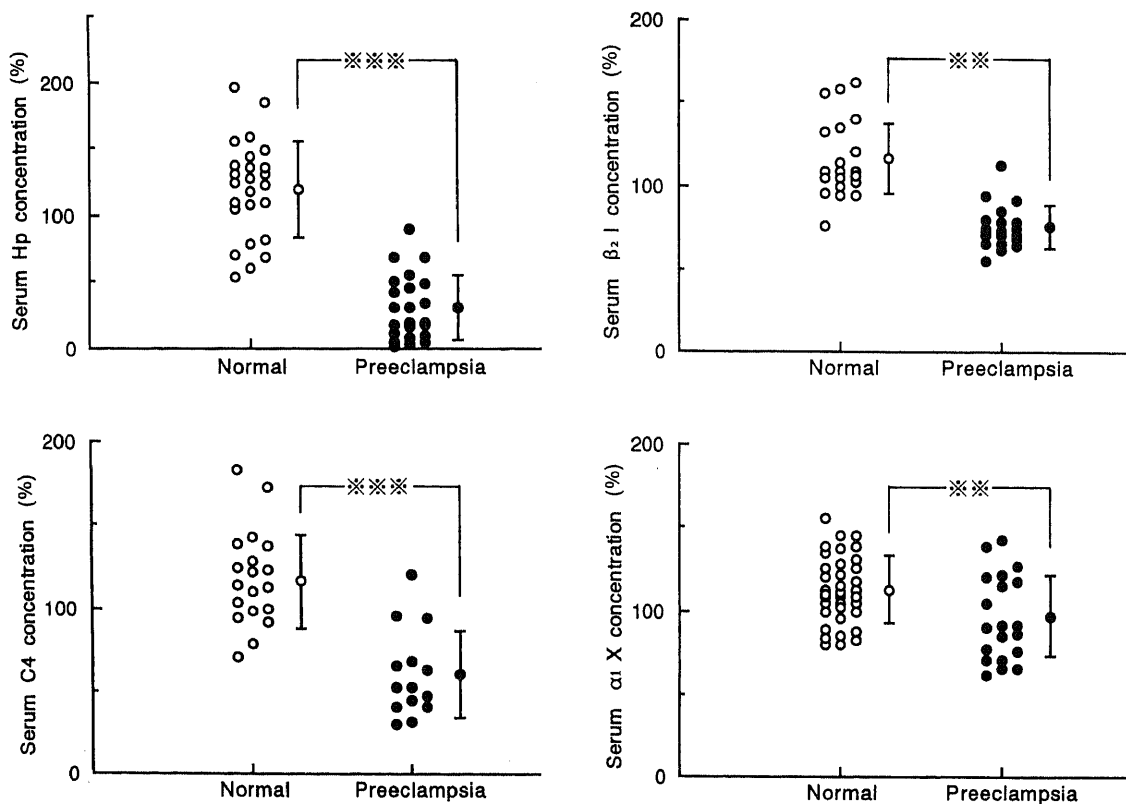


Fig. 5. Serum protein components showed lower concentration in preeclamptic pregnancy compared with normal pregnancy. Serum levels of each protein component are expressed as the percentage of pooled standard sera (QS sera). Hp, haptoglobin;  $\beta_2I$ ,  $\beta_2$ -glycoprotein I; C4, C4-component;  $\alpha_1X$ ,  $\alpha_1$ -antichymotrypsin. ○, normal pregnancy; ●, preeclampsia. Each bar represents the mean±SD. \*\*\*,  $p < 0.001$ ; \*\*,  $p < 0.01$ .

肝におけるグリコーゲン分解を特異的に亢進させ、血中の遊離脂肪酸やブドウ糖を増加させる。これらが母体より胎盤を経て胎児に輸送され、その発育成長を促進すると考えられている<sup>31)</sup>。hPL は、妊娠6~8週で母体血中に出現し、その後妊娠16週末より急増し、妊娠末期では胎盤で1日1~2g産生されている<sup>31)</sup>。母体血中濃度では日内変動はみられないが、長時間の飢餓やインスリン投与による低血糖時にはその分泌が亢進することが知られている<sup>31)</sup>。母体血中濃度に比し胎児血中では1/100、羊水中では1/10~1/30と低く、そのほとんどが母体側に向けて分泌されていると考えられている<sup>30)</sup>。hPL は半減期が12~15分と極めて短く<sup>31)</sup>、妊娠中の母体血中濃度は胎盤機能を知る上で良い指標となる。胎盤機能不全の存在下では低値を示すことが多く、また胎盤重量や胎児重量と相関するとされている<sup>31)(31)(32)</sup>。妊娠中毒症例では胎盤の機能低下と子宮内胎児発育遅

延をきたすことが多く、今回の測定でも後期正常群に比し低値を示すことが認められた。

$\alpha_2$ PA は、妊娠領域蛋白 (pregnancy zone protein)、妊娠性蛋白3 (Schwangerschaftsprotein 3)、血清 Xh 因子 (serum factor Xh)、妊娠関連性マクログロブリン (pregnancy-associated macroglobulin) と呼ばれ、分子量300,000以上、10~20%の糖質を含むグロブリンである。これは妊娠時に特異的にみられるものではなく、正常男女においても肝細胞や末梢白血球によって産生されるため、血中に微量存在する蛋白分画である<sup>3)</sup>。妊娠中には著増するが、妊娠以外でも経口避妊薬服用者、女性ホルモン投与患者、慢性関節リウマチ等の炎症性疾患患者や悪性腫瘍患者の血中に増加することが知られている<sup>5)(33)</sup>。 $\alpha_2$ PA の生理的作用については不明であるが、経産回数が多い妊産婦ほどその血中濃度が高く、母体の細胞性免疫能の

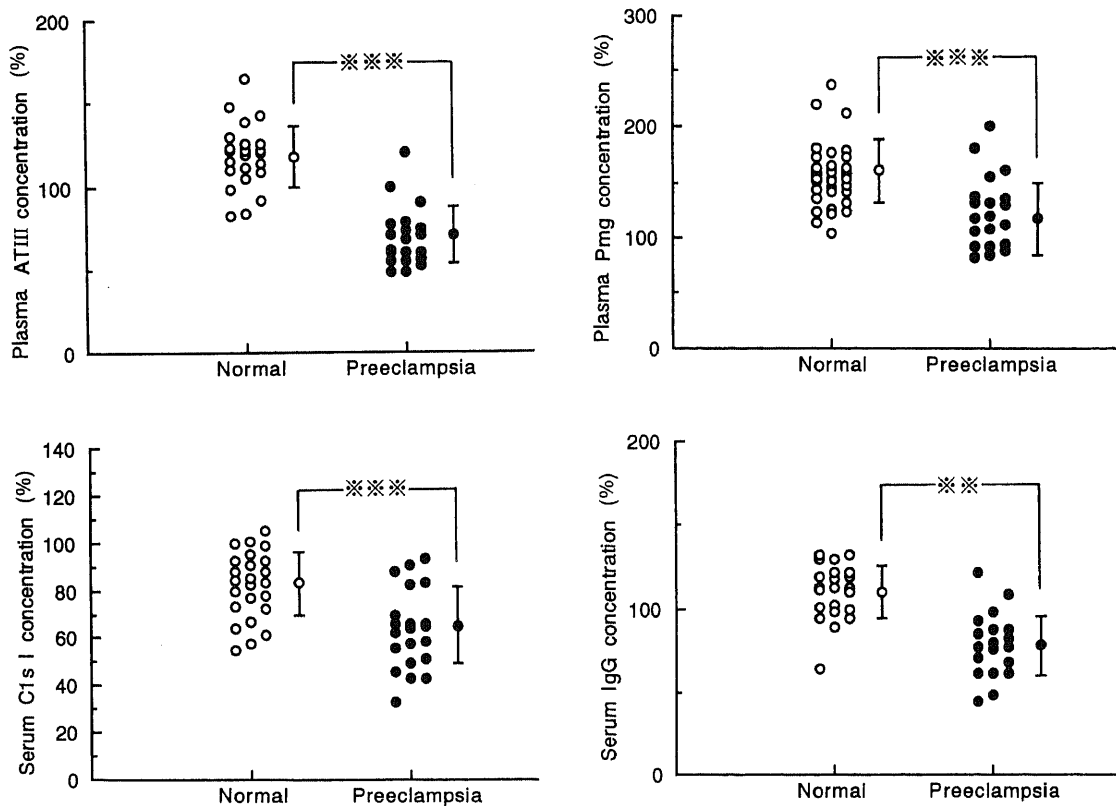


Fig. 6. Plasma protein components showed lower concentration in preeclamptic pregnancy compared with normal pregnancy. Plasma levels of each protein component are expressed as the percentage of pooled standard sera (QS sera). AT III, antithrombin III; Pmg, plasminogen; C1s I, C1s inactivator; IgG, immunoglobulin G. ○, normal pregnancy; ●, preeclampsia. Each bar represents the mean  $\pm$  SD. ※※※,  $p < 0.001$ ; ※※,  $p < 0.01$ .

Table 2. Plasma protein components in preeclamptic patients compared with normal pregnant women

Increased protein	Decreased protein	Unchanged protein
$\alpha_1$ -lipoprotein	Pregnancy-specific $\beta_1$ -glycoprotein	$\alpha_1$ -acid glycoprotein
$\beta$ -lipoprotein	Human placental lactogen	Hemopexin
$\alpha_1$ -antitrypsin	Pregnancy-associated $\alpha_2$ -glycoprotein	Gc-globulin
Ceruloplasmin	$\beta_2$ -glycoprotein I, $\alpha_1$ -antichymotrypsin	C1q-component
$\alpha_2$ -macroglobulin	C4-component, C1s inactivator	C3-proactivator
	Haptoglobin, Antithrombin III	Prealbumin
	Plasminogen, Immunoglobulin G	Albumin



低下との関連性を示唆する報告が多い<sup>34)35)</sup>。妊婦では、妊娠6～7週より検出可能であり、妊娠31週頃まで増加するとされている。また、分娩後14週においても検出されるが、これは半減期が長いことによると考えられるが、 $\beta_1$ SP<sub>1</sub>やhPLと異なり胎盤以外の産生も示唆されている。母体血中 $\alpha_2$ PA濃度と妊娠中毒症との関連については、減少するとの報告もみられるが<sup>6)</sup>、変化がみられないとの報告もある<sup>36)</sup>。また、妊娠初期において自然流産や稽留流産例では低値を示すとされている<sup>37)</sup>。今回の研究では、有意差はみられなかったが、妊娠中毒症群では後期正常群に比しやや低値を示す傾向がみられた。

日常の産科診療において胎児-胎盤機能検査には母体血中および尿中E<sub>3</sub>の測定が行なわれているが、今回の研究結果からみて母体血中 $\beta_1$ SP<sub>1</sub>、hPL、 $\alpha_2$ PA濃度の測定も重要であると考えられた。

妊娠特異蛋白や妊娠関連蛋白以外にも、妊娠に伴い母体血中の蛋白分画には種々の変化がみられる。中でも、 $\alpha_1$ AT、Cp、Tf、 $\alpha_2$ M、 $\beta$ Lpなどは増加し、Alb、 $\alpha_1$ AGなどは減少するとされている<sup>7)~12)</sup>。また、妊婦では非妊娠時に比し血液凝固能が亢進しているとされている<sup>38)~40)</sup>。しかし、妊娠中毒症に伴うこれら血中蛋白分画の詳細な変動について検索した研究は必ずしも多くない<sup>41)~46)</sup>。Studdら<sup>42)</sup>は、正常妊婦に比し、妊娠中毒症妊婦では、Alb、Tf、Hxの減少と $\alpha_1$ グロブプロテイン、 $\alpha_2$ M、 $\beta$ Lpの増加がみられたが、Hpは不変であったとし、Clarkeら<sup>43)</sup>は、 $\alpha_2$ M、 $\beta$ Lp、C3に増加がみられたと報告している。また、 $\alpha_1$ AGの著増がみられたとの報告もある<sup>45)</sup>。今回の研究では、妊娠中毒症群において、 $\alpha_1$ AT、Cp、 $\alpha_1$ Lp、 $\beta$ Lpの増加と、Hp、 $\beta_2$ I、C4、 $\alpha_1$ X、ATIII、Pmg、CisIおよびIgGの減少が認められた。

まず、妊娠中毒症で増加する蛋白分画群の $\alpha_1$ ATについて考察すると、このグロブプロテインは免疫反応の非特異的抑制や、リンパ球の幼若化を低下させる作用を有することが知られている<sup>46)</sup>。今回、 $\alpha_1$ ATは後期正常群でも220%と増加を認めたが、妊娠中毒症群では、252%とさらに上昇を示した。 $\alpha_1$ ATの増加は、母体の胎児抗原に対する免疫反応を抑制することにより、妊娠中毒症発症の一因となっている可能性が示唆される。急性期蛋白であるCpも $\alpha_1$ ATと同様に後期正常群では257%と妊娠により増加を示し、妊娠中毒症群では296%と更に上昇がみられた。正常妊娠における血中Cp濃度の上昇は、妊娠中のエストロゲンの増加に起因するものと考えられるが<sup>39)</sup>、妊娠中毒症で更に増加する<sup>43)44)</sup>理由は明らかにされていない。しかし、それは妊娠中毒症にみられる各臓器の傷害に対する急性期反応によることが考えられる。また、Cpは抗補体作用を有し、その上昇は、妊娠中毒症で増加するとされている免疫複合体形成を抑制するための生体防衛反応であることも示唆される。後期正常群の血中 $\alpha_1$ Lp濃度は196%であり、非妊時よりも高値であった。これは、妊娠による高エストロゲン状態によるものと考えられる<sup>39)</sup>。しかし、妊娠中毒症群で230%とさらに増加する理由については不明である。もうひとつのリポ蛋白である $\beta$ Lpについても、後期正常群では209%と妊娠に伴う生理的高脂血症によると考えられる増加を示したが、妊娠中毒症群では399%とさらに倍増がみられた。このことは、母体、胎盤内の血管壁に急性の粥状変性(atherosis)をもたらす、高血圧、肝・腎障害、胎盤機能不全を惹起させる原因となることが推察される。

後期正常群に比し妊娠中毒症群で減少した蛋白分画について

は次のごとく考えられた。まず、著明な減少がみられたHpについてであるが、この蛋白は、ヘモグロビン(hemoglobin, Hp)と結合しハプトグロビン-ヘモグロビン複合体(Hp-Hb complex)を形成することにより、Hbの骨からの損失を防止するとともに、Hbによる腎尿細管閉塞や壊死を予防する作用を有し、また炎症で増加し、肝疾患や溶血性貧血では減少するとされている<sup>40)</sup>。今回の研究では、その値が後期正常群の119%に比し妊娠中毒症群では31%と著明な低下がみられた。妊娠中毒症におけるHpの低下は、血管内外での溶血亢進や、肝でのHp生合成の減少に起因すると考えられており、この点から血中Hpの低下がみられる妊娠中毒症例については、ヒト精製Hp製剤の投与が腎機能障害の防止および症状軽減に有効である可能性が推察される。

妊娠中毒症発症の機序については不明であるが凝固-線溶系の異常を合併することが多く、播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation syndrome, DIC)との関連についての報告が多数みられる<sup>38)~40)</sup>。ATIIIは、トロンピン、第XII、XI、X、X因子などの活性を抑制することにより、抗血液凝固作用を有する血中蛋白である。妊娠中毒症では、ATIIIの減少により慢性的なDICが誘起され、肝、腎、胎盤にフィブリン沈着をきたし、それらの機能障害が惹起されることが示唆される<sup>47)~50)</sup>。先天性ATIII欠損症では、妊娠中に血栓症を合併しやすく、妊娠中毒症の発症も高率である<sup>51)</sup>。また、ATIIIの減少度と妊娠中毒症の重症度には逆相関がみられたとの報告もある<sup>52)53)</sup>。一方、妊娠中毒症ではATIIIが増加するとの報告もみられる<sup>54)</sup>。今回の結果では、後期正常群の血中ATIII濃度は118%と非妊時よりやや増加がみられるにもかかわらず、妊娠中毒症群では70%と後期正常群に比し著しい減少がみられた。妊婦における血中ATIII濃度の測定は、妊娠中毒症の発症予知および経過追跡に極めて有用であると考えられた。

妊娠中毒症における血中Pmgの低下も、線溶活性が亢進し消費されることによるものとされている<sup>39)</sup>。その他、凝固-線溶系に關与する血漿蛋白の変化として、フィブリノーゲン、プロトロンピン、第X因子が減少するとの報告もみられる<sup>38)</sup>。また、胎盤にはPmgを活性型のプラスミンとする胎盤性プラスミノゲンアクチベーター(plasminogen activator)が存在するが、妊娠中毒症の胎盤にはそれが減少しているとされている<sup>57)</sup>。妊娠中毒症の胎盤には多数の血栓が認められるが、胎盤性プラスミノゲンアクチベーターの減少は、妊娠中毒症の胎盤に沈着したフィブリンを溶解するために消費されることによると考えられる。さらに、プロテアーゼインヒビター(protease inhibitor)としてフィブリン溶解に抑制的に作用する $\alpha_1$ ATの上昇もDICの一因である可能性が示唆されている。また、 $\alpha_1$ ATと同様の作用を有する $\alpha_2$ Mも妊娠中毒症で増加するとの報告がみられる<sup>43)44)</sup>。今回の研究でも、 $\alpha_2$ Mは有意差を認めなかったが妊娠中毒症群では後期正常群に比して軽度の増加傾向を示した。

一方、妊娠中毒症の発症には免疫学的機序が関与しているとの説がある。すなわち、妊娠中毒症妊婦の血中には、IgGや補体を含む免疫複合体が正常妊婦に比し多量に存在し、腎、肝、皮膚、胎盤組織にはその複合体の沈着がみられるとされている<sup>58)~60)</sup>。本研究では、血中IgG濃度は後期正常群110%に比し、妊娠中毒症群78%と低下がみられた。また、C4濃度も後期正常群の116%に比し、妊娠中毒症群が60%であり有意の減少が

みられた。妊娠中毒症群における IgG, C4 の低下は、上記の免疫複合体形成に消費されることに起因することが示唆された<sup>60-63</sup>。また、免疫複合体は血小板凝集を促進することにより血栓形成にも関与すると考えられている<sup>64</sup>。これが、血管の変性および狭窄を惹起し、妊娠中毒症の主症状である高血圧、蛋白尿の原因のひとつとなると思われた。また、妊娠中毒症における凝固-線溶系の破綻と免疫複合体の形成が胎盤循環に支障をきたすことにより胎児-胎盤機能不全を招来し、血中  $\beta_2$ SP<sub>1</sub>, hPL や  $\alpha_2$ PA 濃度の低下の一因となることが考えられた。

C1s I は、C1s, C1r, プラスミン, カリクレイン, 第 XI, XII 因子の作用に対して抑制的に作用する血清蛋白であるが、血管の透過性にも関与するとされている。今回の研究でも後期正常群の83%に比較し、妊娠中毒症群では65%と減少が認められたが、妊娠中毒症による C1s I の低下<sup>65,67</sup>は、高血圧、蛋白尿とともに妊娠中毒症の三大徴候である浮腫の原因であると考えられた。

妊娠中毒症群では、上記以外の測定した蛋白分画には有意の変動はみられなかった。特に、血中 Alb と PA は正常妊婦でも水血症により80%程度に低下がみられる蛋白分画であるが、妊娠中毒症群においてもそれらの濃度は後期正常群とほぼ同じであった。

また、妊娠中毒症群で後期正常群に比し有意の変動が確認された蛋白分画は、妊娠中毒症の重症度に比例してより大きな変化を示す傾向がみられた。

妊娠中毒症の本態は未だに不明であるが、血中蛋白分画の動態よりそれに特異的な変動様式を検索することも病態の一端を解明するために意義のあることと思われた。また、それは妊娠中毒症の診断、予後判定に役立つと考えられた。

## 結 論

正常群と妊娠中毒症群において、妊娠特異蛋白である  $\beta_2$ SP<sub>1</sub> と hPL, 妊娠関連蛋白の  $\alpha_2$ PA, さらに43種類の血中蛋白分画濃度を測定し次の結果を得た。

1.  $\beta_2$ SP<sub>1</sub>, hPL,  $\alpha_2$ PA については、正常群では、妊娠の進行とともに上昇がみられたが、妊娠中毒症群においては、後期正常群に比しいずれも低値を示した。このことは、妊娠中毒症における胎児-胎盤機能障害と密接な関連を有するものと推察された。これらを測定することは、胎盤機能を知る上に重要であると考えられる。

2. 後期正常群に比し妊娠中毒症群で増加のみられた血清蛋白は  $\beta$ Lp,  $\alpha_1$ Lp,  $\alpha_1$ AT, Cp であった。一方、妊娠中毒症群で減少する血清蛋白は、Hp,  $\beta_2$ I, C4, ATIII, Pmg,  $\alpha_1$ X, C1s I, IgG などであった。特に、Hp は妊娠中毒症群で著明な低下がみられた。妊婦における血中 Hp, ATIII 濃度測定は、妊娠中毒症発症の予知、ならびにその重症度診断に有用であると考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました西田悦郎教授に深甚の謝意を表します。また、当研究に関して御助言戴いた赤祖父一知助教授に深謝いたします。なお、本研究の遂行にあたり貴重な御助言を賜りました本学がん研究所免疫生物部高橋守信教授に深く感謝いたします。また、終始研究の遂行に御協力いただきました橋本 茂博士はじめ教室員各位、ならびに相川みち代文部事務官に感謝いたします。併せて、技術面および研究面のご指導を賜った本学がん研究所分子免疫部、

右田俊介名誉教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第17回世界妊娠中毒症会議(仙台, 1985)および第11回世界産科婦人科学会(West Germany, Berlin, 1985)において発表された。

## 文 献

- 1) Lin, T. M., Halbert, S. P., Kiefer, D., Spellacy, W. N. & Gall, S.: Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 118, 223-236 (1974).
- 2) Pluta, M., Hardt, W., Schmidt-Gollwitzer, K. & Schmidt-Gollwitzer, M.: Radioimmunoassay of serum SP<sub>1</sub> and HPL in normal and abnormal pregnancies. *Arch. Gynecol.*, 227, 327-336 (1979).
- 3) Josimovich, J. B., Kosor, B., Boccella, L., Mintz, D. H. & Hutchinson, D. L.: Placental lactogen in maternal serum as an index of fetal health. *Obstet. Gynecol.*, 36, 244-250 (1970).
- 4) Salem, H. T., Shaaban, M. M., Ghaneimah, S. A., Seppälä, M. & Chard, T.: Circulating levels of placental proteins, placental protein 5 (PP<sub>5</sub>), placental lactogen and Schwangerschafts-protein 1 (SP<sub>1</sub>), in antepartum eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 90, 618-622 (1983).
- 5) 江上哲弘: 乳癌と血中妊娠関連蛋白 (pregnancy associated  $\alpha_2$ -glycoprotein) - その臨床的, 免疫学的意義. *日外会誌*, 7, 613-623 (1982).
- 6) Griffin, J. F. T.: Pregnancy-associated plasma protein levels at term in normal pregnancy, preeclampsia and essential hypertension. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 23, 11-14 (1983).
- 7) Ganrot, P. O. & Bjerre, B.:  $\alpha_1$ -Antitrypsin and  $\alpha_2$ -macroglobulin concentration in serum during pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 46, 126-137 (1967).
- 8) Studd, J. W. W., Blainey, J. D. & Bailey, D. E.: A study of serum protein changes in late pregnancy and identification of the pregnancy zone protein using antigen antibody crossed immunoelectrophoresis. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 77, 42-51 (1970).
- 9) Song, C. S., Merkatz, I. R., Rifkind, A. B., Gillette, P. N. & Kappas, A.: The influence of pregnancy and oral contraceptive steroids on the concentration of plasma proteins. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 108, 227-231 (1970).
- 10) Mendenhall, H. W.: Effect of oral contraceptives on serum protein concentrations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 106, 750-753 (1970).
- 11) Mendenhall, H. W.: Serum alpha-1 acid glycoprotein concentration in pregnancy and with oral contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 110, 924-925 (1970).
- 12) 石多 茂: 血清 Glycoprotein に及ぼす分娩の影響に関する研究. *十全医会誌*, 93, 387-398 (1984).
- 13) 右田俊介: 一元放射免疫拡散法の実施. *臨床検査*, 20, 259-271 (1976).
- 14) Hashimoto, S. & Migita, S.: Changes of thirtynine serum protein components following surgical stress. *Acta Haematol. Jpn.*, 42, 667-677 (1979).

- 15) Tatarinov, Y. S. & Masyukevich, V.N.: Immunochemical identification of a new  $\beta_1$ -globulin in the blood serum of pregnant women. *Byull. Eksp. Biol. Med.*, **69**, 66-68 (1970).
- 16) Bohn, H.: Isolierung und Charakterisierung des schwangerschafts-spezifischen  $\beta_1$ -Glykoproteins. *Blut*, **24**, 292-302 (1972).
- 17) Bohn, H.: Untersuchungen über das schwangerschafts-spezifische  $\beta_1$ -Glykoprotein (SP<sub>1</sub>). *Arch. Gynäk.*, **216**, 347-358 (1974).
- 18) Cerni, C., Tatra, G. & Bohn, H.: Immunosuppression by human placenta lactogen (HPL) and the pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein (SP-1). *Arch. Gynäk.*, **223**, 1-7 (1977).
- 19) Horne, C. H. W., Towler, C. M., Pugh-Humphreys, R. G. P., Thomson, A. W. & Bohn, H.: Pregnancy specific  $\beta_1$ -glycoprotein - a product of the syncytiotrophoblast. *Experientia*, **32**, 1197-1199 (1976).
- 20) Würz, H., Geiger, W., Künzig, H. J., Jabs-Lehmann, A., Bohn, H. & Lüben, G.: Radioimmunoassay of SP<sub>1</sub> (pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein) in maternal blood and in amniotic fluid in normal and pathologic pregnancies. *J. Perinat. Med.*, **9**, 67-78 (1981).
- 21) Grudzinskas, J. G., Gordon, Y. B., Menabawey, M., Lee, J. N., Wadworth, J. & Chard, T.: Identification of high-risk pregnancy by the routine measurement of pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **147**, 10-12 (1983).
- 22) Heikinheimo, M. & Unnérus, H. A.: Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein levels in normal and toxemic pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, **54**, 606-610 (1979).
- 23) Gordon, Y. B., Grudzinskas, J. G., Jeffrey, D., Chard, T. & Letchworth, A. T.: Concentrations of pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein in maternal blood in normal pregnancy and intrauterine growth retardation. *Lancet*, **1**, 331-333 (1977).
- 24) Tatra, G., Placheta, P. & Breitenecker, G.: Schwangerschaftsspezifisches  $\beta_1$ -Glykoprotein (SP-1). *Klinische Aspekte*, **87**, 279-281 (1975).
- 25) Towler, C. M., Horne, C. H. W., Jandil, V., Campbell, D. M. & MacGillivray, I.: Plasma levels of pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein in complicated pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **84**, 258-263 (1977).
- 26) Tamsen, L., Axelsson, O. & Johansson, S. G. O.: Serum levels of pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein (SP<sub>1</sub>) in women with pregnancies at risk. *Gynecol. Obstet. Invest.*, **16**, 253-260 (1983).
- 27) Tatra, G., Breitenecker, G. & Gruber, W.: Serum concentration of pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein (SP-1) in normal and pathologic pregnancies. *Arch. Gynäk.*, **217**, 383-390 (1974).
- 28) Sørensen, S.: An electroimmuno-assay of pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein (SP<sub>1</sub>) in normal and pathological pregnancies, and its clinical value compared to human chorionic somato-mammotropin (HCS). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **57**, 193-201 (1978).
- 29) Ito, Y. & Higashi, K.: Studies on the prolactin-like substance in human placenta II. *Endocrinol. Jpn.*, **8**, 279-287 (1961).
- 30) Josimovich, J. B. & MacLaren, J. A.: Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone. *Endocrinol.*, **71**, 209-220 (1962).
- 31) Jaffe, R. B.: Protein hormones of the placenta, decidua, and fetal membranes. *In* S. S. C. Yen & R. B. Jaffe (eds.), *Reproductive Endocrinology*, 2nd ed., p758-769, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
- 32) Obiekwe, B. C., Sturdee, D., Cockrill, B. L. & Chard, T.: Human placental lactogen in pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **91**, 1077-1080 (1984).
- 33) 橋本 茂: 女性における estrogen 投与および stress の血清蛋白に及ぼす影響. *十全医学会誌*, **91**, 671-683 (1982).
- 34) Thomson, A. W., Hunter, C. B. J., Cruickshank, N. & Horne, C. H. W.: Study of pregnancy-associated alpha 2-glycoprotein in relation to populations of human blood leucocytes. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.*, **58**, 251-259 (1979).
- 35) Stimson, W. H.: Studies on the immunosuppressive properties of a pregnancy-associated  $\alpha$ -macroglobulin. *Clin. Exp. Immunol.*, **25**, 199-206 (1976).
- 36) Thomson, A. W., Powrie, J. K. & Horne, C. H. W.: Plasma pregnancy-associated  $\alpha_2$ -glycoprotein concentrations in complications of pregnancy and foetal abnormality. *J. Reprod. Immunol.*, **1**, 229-235 (1979).
- 37) Damber, M-G., von Schoultz, B., Solheim, F., Stigbrand, T. & Carlström, K.: Prognostic value of the pregnancy zone protein during early pregnancy in spontaneous abortion. *Obstet. Gynecol.*, **51**, 677-681 (1978).
- 38) Bonnar, J.: Coagulation and fibrinolytic systems in pre-eclampsia and eclampsia. *Br. Med. J.*, **2**, 12-16 (1971).
- 39) Gjønnaess, H. & Fagerhol, M. K.: Studies on coagulation and fibrinolysis in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **54**, 363-367 (1975).
- 40) Pritchard, J. A., Cunningham, F. G. & Mason, R. A.: Coagulation changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **15**, 855-864 (1976).
- 41) Hönger, P. E.: Albumin metabolism in preeclampsia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **22**, 177-184 (1968).
- 42) Studd, J. W. W., Blainey, J. D. & Bailey, D. E.: Serum protein changes in the pre-eclampsia-eclampsia syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, **77**, 796-801 (1970).
- 43) Clarke, H. G. M., Freeman, T. & Pryse-Phillips, W.: Serum proteins in normal pregnancy and mild pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, **78**, 105-109 (1971).
- 44) Ylöstalo, P., Järvinen, P. A. & Reinilä, M.: Serum proteins in hepatosis of pregnancy and pre-eclampsia. *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.*, **63**, 7-10 (1974).

- 45) Good, W.: Maternal serum sialomucins during pregnancy and postpartum in patient with pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **82**, 907-916 (1975).
- 46) Arora, P. K. & Miller, H. C.:  $\alpha_1$ -Antitrypsin is an effector of immunological stasis. *Nature*, **274**, 589-590 (1978).
- 47) Vassalli, P., Morris, R. H. & McCluskey, R. T.: The pathogenic role of fibrin deposition in the glomerular lesions of toxemia of pregnancy. *J. Exp. Med.*, **118**, 467-478 (1963).
- 48) Weenink, G. H., Borm, J. J. J., ten Cate, J. W. & Treffers, P. E.: Antithrombin III levels in normotensive and hypertensive pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.*, **16**, 230-242 (1983).
- 49) Graninger, W., Tatra, G., Pirich, K. & Nasr, F.: Low antithrombin III and high plasma fibronectin in pre-eclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **19**, 223-229 (1985).
- 50) Armstrong, N. P. I., Teisner, B., Redman, C. W. G., Westergaard, J. G., Folkersen, J. & Grudzinskas, J. G.: Complement activation, circulating protease inhibitors and pregnancy-associated proteins in severe pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **93**, 811-814 (1986).
- 51) Büller, H., Weenink, A. H., Treffers, P. E., Kahle, L. H., Otten, H. A. & ten Cate, J. W.: Severe antithrombin III deficiency in a patient with pre-eclampsia. *Scand. J. Haematol.*, **25**, 81-86 (1980).
- 52) Weiner, C. P. & Brandt, J.: Plasma antithrombin III activity: An aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **142**, 275-281 (1982).
- 53) Leiberman, J. R., Hagay, Z. J., Mazor, M., Wiznitzer, A., Aharon, M., Nathan, I. & Dvilansky, A.: Plasma antithrombin III levels in pre-eclampsia and chronic hypertension. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **27**, 21-24 (1988).
- 54) de Boer, K., ten Cate, J. W., Sturk, A., Borm, J. J. & Treffers, P. E.: Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **160**, 95-100 (1989).
- 55) Gilabert, J., Fernandez, J. A., Espana, F., Aznar, J. & Estelles, A.: Physiological coagulation inhibitors (protein S, protein C and antithrombin III) in severe preeclamptic states and in users of oral contraceptives. *Thromb. Res.*, **49**, 319-329 (1988).
- 56) Okamiya, H.: Blood coagulation and fibrinolytic studies in patients with toxemia of pregnancy. *Acta Obstet. Gynaecol. Jpn.*, **42**, 1557-1564 (1990).
- 57) Yoshimura, T., Yamashita, J., Ito, M., Matsui, K. & Maeyama, M.: Placental plasminogen activator activity in pre-eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **23**, 311-314 (1985).
- 58) Stirrat, G. M., Redman, G. W. G. & Levinsky, R. J.: Circulating immune complexes in pre-eclampsia. *Br. Med. J.*, **3**, 1450-1451 (1978).
- 59) Gille, J.: Immunopathological alterations in the dysfunctioning placenta. *Contrib. Gynecol. Obstet.*, **9**, 41-57 (1982).
- 60) Schena, F. P., Manno, C., Selvaggi, L., Loverro, G., Bettocchi, S. & Bonomo, L.: Behaviour of immune complexes and the complement system in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J. Clin. Lab. Immunol.*, **7**, 21-26 (1982).
- 61) Hustin, J., Foidart, J. M. & Lambotte, R.: Maternal vascular lesions in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: Light microscopy and immunofluorescence. *Placenta*, **3**, 489-498 (1983).
- 62) Wohler, M., Sjølling, J., Pedersen, E. B., Johannesen, P., Kristensen, S., Lauritsen, J. G. & Rasmussen, A. B.: Circulating immune complexes and hypertension in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **63**, 609-611 (1984).
- 63) Alanen, A., Kekomäki, R., Kero, P., Lindström, P. & Wager, O.: Circulating immune complexes in hypertensive disorders of pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, **6**, 133-140 (1984).
- 64) Massobrio, M., Benedetto, C., Bertini, E., Tetta, C. & Camussi, G.: Immune complexes in preeclampsia and normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **152**, 578-583 (1985).
- 65) Houwert-de Jong, M. H., Claas, F. H. J., Gmelig-Meyling, F. H. J., Kalsbeek, G. L., Valentijn, R. M., te Velde, E. R. & Schuurman, H. J.: Humoral immunity in normal and complicated pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **19**, 205-214 (1985).
- 66) Tedder, R. S., Nelson, M. & Eisen, V.: Effects on serum complement of normal and pre-eclamptic pregnancy and oral contraceptives. *Br. J. Exp. Pathol.*, **56**, 389-395 (1975).
- 67) Hsieh, C. & Cauchi, M. N.: Platelet and complement changes in pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol.*, **3**, 165-169 (1983).
- 68) Buyon, J. P., Cronstein, B. N., Morris, M., Tanner, M. & Weissmann, G.: Serum complement values (C3 and C4) to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia. *Am. J. Med.*, **81**, 194-200 (1986).

**Studies on Plasma Glycoprotein Levels in Preeclamptic Patients** Takenori Harada, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **102**, 907—918 (1993)

**Key words** preeclampsia, plasma glycoprotein, pregnancy specific protein, pregnancy associated protein

#### Abstract

In order to investigate the difference of plasma protein profiles between normal and preeclamptic pregnancies, the concentrations of 46 serum protein components were measured in 25 normal pregnant women and 13 preeclamptic patients. Sera were sampled at the third trimester. Serum concentrations of pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein ( $\beta_1$ SP<sub>1</sub>), human placental lactogen (hPL), pregnancy-associated  $\alpha_2$ -glycoprotein ( $\alpha_2$ PA), and 43 other protein fractions were measured by the micro single radial immunodiffusion method. Serum concentrations of  $\beta_1$ SP<sub>1</sub>, hPL, and  $\alpha_2$ PA, those which were produced by the placenta and the decidua, decreased in preeclamptic patients. These results were related to the placental dysfunction in preeclampsia. The concentrations of  $\alpha_1$ -antitrypsin ( $\alpha_1$ AT), and ceruloplasmin (Cp),  $\alpha_1$ -lipoprotein ( $\alpha_1$ Lp),  $\beta$ -lipoprotein ( $\beta$ Lp) increased remarkably in preeclamptic patients. On the contrary, the concentrations of haptoglobin (Hp),  $\beta_2$ -glycoprotein I ( $\beta_2$ I), C4-component (C4),  $\alpha_1$ -antichymotrypsin ( $\alpha_1$ X), antithrombin III (ATIII), plasminogen (Pmg), C1s inactivator (C1s I), and immunoglobulin G (IgG) decreased in them. Particularly, the concentrations of Hp remarkably decreased in preeclamptic patients. The measurement of these protein profiles is valuable as a tool in diagnosing preeclampsia, as a screening test for preclinical preeclampsia, and as an indicator of severity of disease.