

血清Glycoproteinに及ぼす分娩の影響に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石多, 茂 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7728

血清 Glycoprotein に及ぼす分娩の影響に関する研究

金沢大学医学部産科婦人科学講座 (主任: 西田悦郎教授)

石 多 茂

(昭和59年3月22日受付)

分娩の血清 glycoprotein に及ぼす影響を検索する目的で、妊娠末期、分娩時、産褥期における血清蛋白分画濃度の測定を行った。また、同時に血中 cortisol (COL) および dehydroepiandrosterone (DHA) 濃度を測定し比較検討した。

採血は妊娠末期より産褥第30日目に至る期間、経時的に行った。それらの対象の内、妊娠・分娩・産褥期に異常のあった例を除き、妊娠初期より産褥全期間を通じて異常のない正常経過を経たもの12例を本研究の検討対象とした。年齢は23~29歳であった。測定は、血清蛋白分画、DHA、COL、白血球数およびその分画、赤血球数、hematocrit 値、hemoglobin 濃度、総 bilirubin 値、赤沈値などについて行った。

血清蛋白分画測定には微量放射免疫拡散法 micro single radial immunodiffusion method を用い、40種類のものについて測定した。なお、血中 α -fetoprotein (α F)、ヒト胎盤性乳汁分泌ホルモン human placental lactogen (hPL)、妊娠特異 β_1 糖蛋白 pregnancy specific- β_1 -glycoprotein (β_1 SP₁)なども測定した。

血清 glycoprotein 濃度は、一般に、分娩中に著明な変動を示すことはなかったが、分娩後産褥期においては著増または減少した。分娩後増加する血清蛋白分画としては、 α_1 -acid-glycoprotein (α_1 AG)、haptoglobin (Hp)、 α_1 -antichymotrypsin (α_1 X)、C-reactive-protein (CRP)、9.5S- α_1 -glycoprotein (9.5S- α_1) などがあり、逆に分娩後に減少するものとしては、 α_2 -AP-glycoprotein (SP3)、 α_2 -HS-glycoprotein (α_2 HS) などがあつた。なお、 α F、hPL、 β_1 SP₁なども減少した。また、 α_1 -antitrypsin (α_1 AT)、IgM などでは、分娩後特に著変は認められなかった。

血中 DHA 濃度は、分娩第2期より上昇し始め、児娩出後ピークに達し分娩前の平均2.5倍となり、その後低下し、分娩終了後数時間で分娩前の値に復した。血中 COL 濃度の消長も DHA のそれとほぼ同様であり、分娩第2期より漸次増加し、児娩出後ピークに達し、その後比較的急激に低下し、分娩後数時間で分娩前値に復した。また、血清蛋白分画のいくつかのものは、赤沈値と関連性を有するものとみなされた。

なお、分娩・産褥期の血清蛋白分画の変動を招来する諸因子、分娩時の COL、DHA の動態、およびそれら相互間の関連性の有無などについて検討を加えた。

Key words Labour, Serum Glycoprotein, Dehydroepiandrosterone

女性において妊娠・分娩は、非妊時に比して極めて特異な状態を惹起するが、これも一つの生理的狀態であり、母体の各生理機構はそれぞれ密接な関連を保ちながら、微妙な動的平衡状態を保ち、種族保存機能を完遂している。この妊娠・分娩時の機構の調整に主導的役割を果たしているのは、妊娠・分娩・産褥期それぞれの内分泌機構であり、その影響を受けて、他の諸機

構も非妊時と異なる動態を呈する。

妊娠・分娩時に特異的なものとしては、胎盤に由来するヒト絨毛性腺刺激ホルモン human chorionic gonadotropin (hCG)、ヒト胎盤性乳汁分泌ホルモン human placental lactogen (hPL)、妊娠特異 β_1 糖蛋白 pregnancy specific- β_1 -glycoprotein (β_1 SP₁) などがある。また、プロゲステロン、エストジオールなど

Effects of Labour on Serum Glycoprotein. **Shigeru Ishida**, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. E. Nishida), School of Medicine, Kanazawa University.

による胎盤の内分泌機構、オキシトシンなどの脳下垂体機構、cortisol (COL), dehydroepiandrosterone (DHA) などの副腎皮質の内分泌機構が重要な役割を果たす。hPL は、胎盤の trophoblast で産生され母体より胎児が排除されることを防ぐ作用があるとされている¹⁾。β₁SP₁ は、胎盤で合成される glycoprotein で、妊娠 8～12 週より検出され始め、妊娠の進行とともに増量する。β₁SP₁ は、胎盤機能のよい指標となる。つまり、子宮内胎児発育不全、子宮内胎児切迫仮死などの場合、母体血清中の β₁SP₁ は低値を示す。また、産褥時に機能する主要なものとしてはプロラクチンなどがある。その他の内分泌機構も間接的に何らかの影響を受ける。

一方、胎児の内分泌機構では、主に下垂体前葉—副腎皮質系、すなわち ACTH-COL 系が主要な働きをなすとされている。また、胎児副腎からは大量の DHA sulfate (DHA-S) が産生分泌され、胎盤のエストリオール precursor (前段階物質) となる。

また、妊娠時は子宮筋層の肥太肥厚などの著しい形態学的変化や全身の血漿量、赤血球数などの増加が起る。

妊娠・分娩・産褥期の血清 glycoprotein の変動もまた重要な変化である³⁻⁶⁾。この妊娠・分娩・産褥期における血清 glycoprotein の変動は、各臓器—組織の妊娠性変化の維持、順調な分娩経過、分娩時のストレスへの対応、産褥期における組織の修復、その他に重要な役割を果たしている。

分娩は、一種のストレスであり組織の障害もおこる。したがって手術侵襲に似た面もある。手術侵襲により、種々の血清 glycoprotein が変動するが⁷⁻¹¹⁾、われわれも α₁-acid-glycoprotein (α₁AG), haptoglobin (Hp), α₁-antitrypsin (α₁AT) Ceruloplasmin (Cp) などに著明な増加を認めている¹²⁾。また、手術侵襲時には副腎皮質機能が亢進し、COL, DHA などの増量がみとめられる¹³⁾。

対象および方法

実験開始に際して、妊娠初期から妊娠 8 ヶ月頃まで異常のみられなかった正常妊婦約 30 名を選んだ。これらの対象について、妊娠末期、分娩時、産褥第 30 日目までの全実験経過中、後述のごとく原則として 15～20 回の採血を行った。その間、分娩遅延、大量出血、頸管裂傷、乳腺炎などの産科的異常や全身的な疾患が発生したり、採血を途中で拒否したものは排除した。また、採血条件の不正確であったものも除外した。最終的に全期間において正常経過をとり、採血、測定などの面でも実験条件を充分満足させるもの 12 名を検索の対象として選び、他は予備実験ないし参考データに

止めた。

上記のごとく最終的に満足すべき採血条件を保ちつづけ、正常な妊娠・分娩・産褥経過を経たもの 12 名の年齢は 23～29 歳であり、過去の分娩回数は 0～1 であった。妊娠期間は 39～41 週、すなわち、分娩予定日の前 1 週間から後 1 週間までの 2 週間の間に分娩を終了した。12 例のうち 8 例ではオキシトシンやプロスタグランジンなどの投与は行われなかったが、4 例にはオキシトシンが投与された。会陰切開は、9 例に行われた。輸液・輸血は行われなかった。

分娩所要時間は平均約 7 時間 30 分 (1 時間 40 分～16 時間 30 分)、出血量は平均約 190 ml (110～440 ml) であった。

採血は原則として妊娠 37～38 週、39～40 週、軽度陣痛発来直後、分娩第 1 期、第 2 期、児娩出直後、胎盤娩出直後、分娩終了 1 時間後、2 時間後、産褥第 1、2、3、4、5、6、7、30 日目の 17 回とした。分娩前の各妊娠時期では、なるべく機会をみて数回採血し、その平均値をとって、それぞれの期間の値とした。肘静脈より 10 ml の血液を採取し、血液の一部は、赤血球沈降速度 (以下、赤沈速度と略)、白血球数およびその分画、赤血球数、hematocrit 値 (Ht), hemoglobin 値 (Hb)、総 bilirubin 値の測定に供した。他は血清を分離し、直ちに -80°C に保存し、約 40 種類の血清蛋白分画の分析、血清総蛋白濃度、COL, DHA 濃度の測定に供した。

血清蛋白分画は表 1 に示したものの、および α-fetoprotein (αF), human placental lactogen (hPL), pregnancy-specific-β₁-glycoprotein (β₁SP₁) などを、微量放射免疫拡散法 micro single radial immunodiffusion method (MSRID) により測定した¹²⁾⁽¹⁴⁾。

なお、本論文に用いる血清蛋白分画の略語は、表 1 に従った。

DHA および COL は、radioimmunoassay により測定した¹⁵⁾。

なお、赤沈速度が 1 時間値 15 mm 以内のものは、血中 fibrinogen 量低下の疑いのあるものとして対象例から除外した。

成 績

I. 血清 glycoprotein 濃度に及ぼす分娩の影響

各蛋白分画に及ぼす分娩の影響を検討する場合、どの時期の値を対照としてとるのかについては、分娩前すなわち妊娠末期の値をとるのも一つの方法であるが、glycoprotein の中には、妊娠経過と共に増減するものもすくなくないので、非妊時の多数例の平均値をもって対照とし、これを 100% として表わし、分娩およびそ

Table.1. Serum protein fractions, their abbreviations, and concentrations in nonpregnant women.

Serum protein fractions	Abbreviations	Average values of concentrations *
prealbumin	Prealb	34.41 mg/dl
albumin	Alb	3690.9 mg/dl
α_1 -acid glycoprotein	α_1 AG	54.9 mg/dl
α_1 -lipoprotein	α_1 Lipo	496.8 mg/dl
α_1 -antitrypsin	α_1 AT	231.8 mg/dl
α_1 -antichymotrypsin	α_1 X	
9.5S- α_1 -glycoprotein	9.5S- α_1	
retinol binding protein	RBP	
Gc-globulin	Gc	50.4 mg/dl
inter- α -trypsin inhibitor	I α TI	
antithrombin III	ATIII	30.0 mg/dl
ceruloplasmin	Cp	33.8 mg/dl
Zn- α_2 -glycoprotein	Zn α_2	
α_2 -HS-glycoprotein	α_2 HS	77.0 mg/dl
Cl _s inactivator	Cl _s I	26.0 mg/dl
Cl _s -component	Cl _s	3.6 mg/dl
C9-component	C9	7.9 mg/dl
haptoglobin	Hp	114.3 mg/dl
α_2 -AP glycoprotein	SP3	
α_2 -macroglobulin	α_2 M	244.8 mg/dl
α_1 B-glycoprotein	α_1 B	39.6 mg/dl
Plasminogen	Pmg	
β -lipoprotein	β Lipo	622.0 mg/dl
hemopexin	Hx	115.3 mg/dl
C3-component	C3	77.0 mg/dl
C4-component	C4	23.7 mg/dl
C5-component	C5	
transferrin	Tf	311.2 mg/dl
C-reactive protein	CRP	
β_2 -glycoprotein I	β_2 I	18.7 mg/dl
C3-proactivator	C3PA	
β_2 -glycoprotein III	β_2 III	9.7 mg/dl
β_2 -microglobulin	β_2 mic	
Cl _q -component	Cl _q	12.8 mg/dl
C3c-component	C3c	
immunoglobulin G	IgG	1610.6 mg/dl
immunoglobulin A	IgA	273.8 mg/dl
immunoglobulin M	IgM	332.5 mg/dl
immunoglobulin D	IgD	
immunoglobulin E	IgE	

の後の値を比較した。非妊時の各蛋白分画の平均値は表1に示した値を基準とした。空欄の部分は実濃度が未測定で、実験では相対的増加比のみ測定されたものを示している。すなわち、多用途日本人標準血清であるQS血清（Hechst-Jap. Co）を標準として、非妊時の相対濃度を測定し、その多数例の平均値を求め、これを非妊時の平均相対濃度とし、次いで妊娠・分娩・産褥時の相対濃度をQS血清を標準として測定し、これらから、非妊時相対濃度を100%としたときの妊娠・分娩・産褥時の値を算出した。なお、それぞれの時期の平均値は標準偏差とともに表示した。

分娩時には蛋白分画濃度の大きく変動するものは認められなかったが、分娩後、産褥期に入ると著しく変動するものがある存在した。すなわち、血清蛋白分画は分娩の影響により増加するもの、減少するもの、不変のもの3群に分けることができた。

A. 分娩の影響により増加する血清蛋白分画

分娩後増加した蛋白分画の主なものは α_1 AG, Hp, α_1 -antichymotrypsin (α_1 X), 9.5S- α_1 -glycoprotein (9.5S- α_1) C-reactive-protein (CRP) などであった。これらのあるものは妊娠時に非妊時より低値を示し、あるものでは高値、あるものでは同等の値を示した。

α_1 AGは、図1に示すごとく、非妊時の平均値54.9 mg/dlを100%とすると、妊娠10ヵ月前半では平均75±22%、後半では85±29%と非妊時より低下しており、分娩第I～II期および児娩出直後でも、それぞれ

平均86±15%, 77±18%と著変は認められなかった。胎盤娩出直後には、測定値の上では103±41%とやや上昇したが、分娩終了1および2時間後の値は73±16%, 88±32%と妊娠10ヵ月の値とほぼ同様であった。産褥期に入ると、産褥第1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 30日目では、それぞれ平均106±26%, 135±33%, 126±34%, 181±53%, 165±43%, 192±70%, 183±55%, 133±44%と、産褥第6日目頃にピークを示し約2倍に著増、第30日目には減少していたが、なお、非妊時に比しかなり高値を保つものがみられた。

Clis-inactivator (Clis I) においても同様の傾向、すなわち、妊娠時低下し、産褥期に増加した。

Hpは、図2に示すごとく、非妊時の平均値114.3 mg/dlを100%とすると、妊娠10ヵ月前半および後半では、それぞれ平均101±54%, 116±86%で非妊時とほぼ同値を保った。分娩時は105±65%で著変なく、児娩出直後、分娩終了1, 2時間後の値は、それぞれ平均127±107%, 83±63%, 113±103%で、各期の測定値にバラツキがあり変動幅の大きい傾向がみられた。しかし平均値の変動としては著明ではなかった。産褥第1～7日目では、それぞれ平均136±78%, 202±97%, 207±107%, 264±65%, 226±68%, 264±143%, 226±65%と産褥第6日目頃ピークを示し約2.5倍以上に著増した。産褥第30日目でも154±66%となおかなりの増加を示した。すなわち、Hpは、妊娠時に非妊時とほぼ同値を保ち、産褥期に著増した。このような

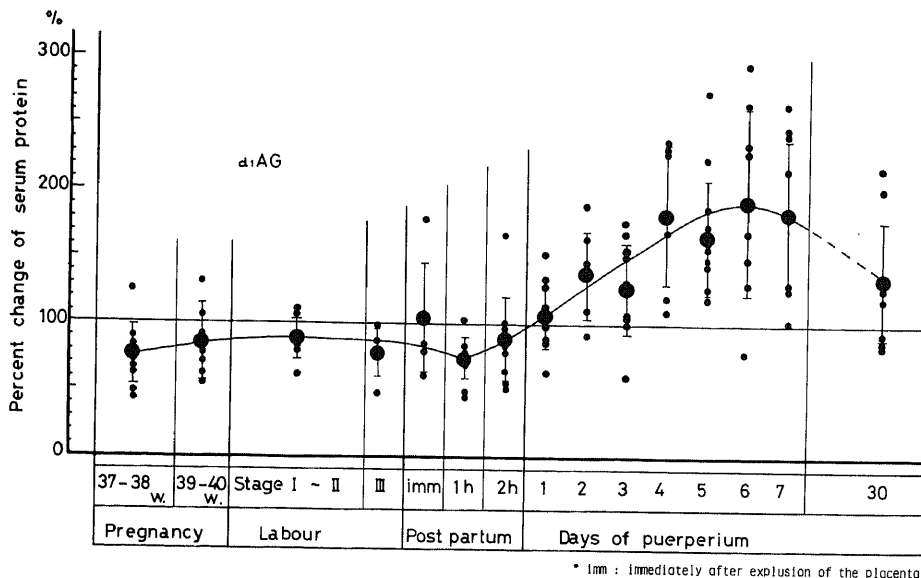


Fig. 1. Effect of labour on serum protein concentration: α_1 AG.

The concentration of α_1 AG on late gestation and labour was slightly lower than that of non-gestation and increased after delivery.

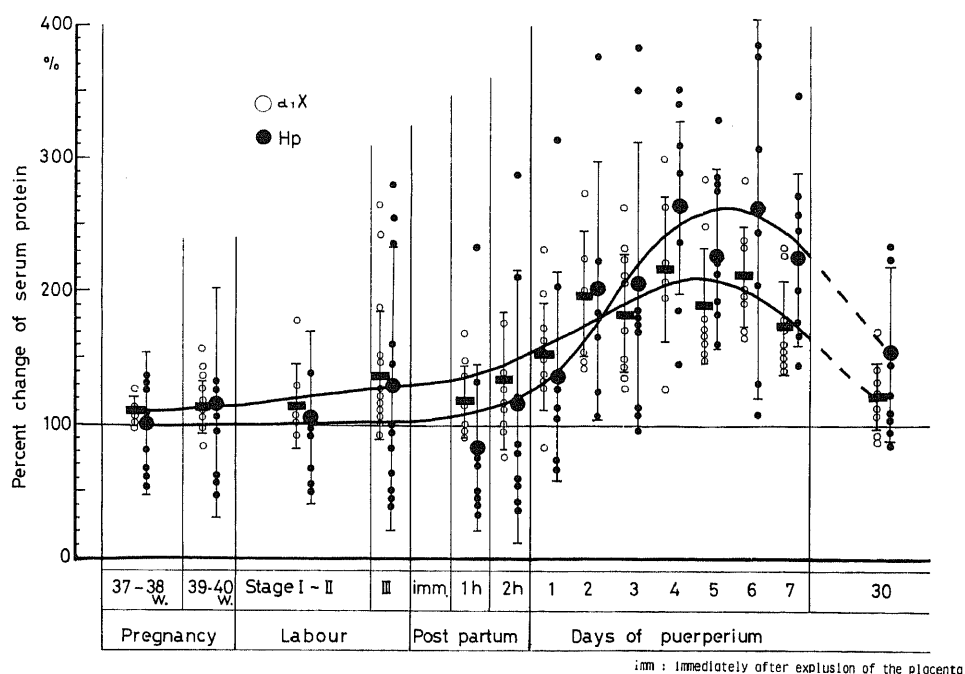


Fig. 2. Effect of labour on serum protein concentration.

Symbols: \circ , α_1X ; \bullet , Hp.

The concentration of Hp on late gestation was the same as that on non-gestation and increased after delivery.

The concentration of α_1X on late gestation was slightly higher than that of non-gestation and increased after delivery.

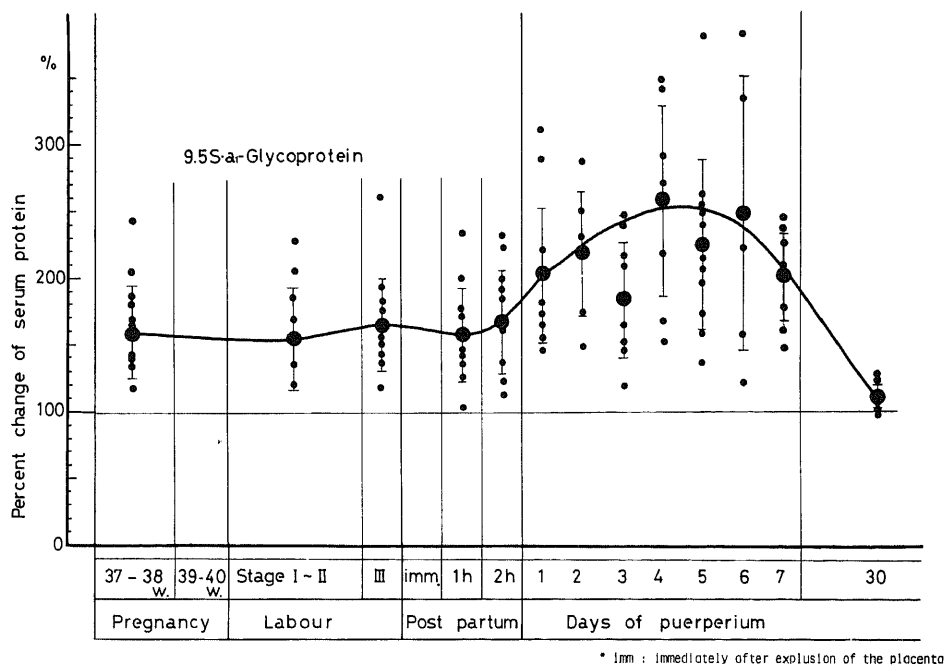


Fig. 3. Effect of labour on serum protein concentration: 9.5S- α_1 glycoprotein.

The concentration of 9.5S- α_1 glycoprotein on late gestation was 1.5 fold to that of non-gestation and then increased after delivery.

傾向を示すものに Clq-component (Clq), CIs-component (CIs), C4-component (C4) などがあった。

α_1X は、妊娠 10 ヶ月前半、後半、分娩第 I ~ II 期では、それぞれ平均 $110 \pm 11\%$, $113 \pm 20\%$, $114 \pm 32\%$ で非妊時よりやや高値であるが、著しい変動を示さなかった。児娩出後は、平均 $137 \pm 48\%$ とやや増加傾向を示したが、分娩終了 1, 2 時間後では平均 $118 \pm 27\%$, $132 \pm 52\%$ とほぼ同値を示した。産褥第 1 ~ 7 日目では、それぞれ平均 $152 \pm 41\%$, $199 \pm 49\%$, $185 \pm 45\%$, $218 \pm 55\%$, $191 \pm 44\%$, $213 \pm 38\%$, $174 \pm 35\%$ と第 6 日目をピークとして約 2 倍に増加し、第 30 日目では $122 \pm 25\%$ と低下した。

9.5S- α_1 は、図 3 のごとく、妊娠末期の値は非妊時の値の 1.5 倍に上昇しているが、妊娠 10 ヶ月前半、後半、児娩出直後、分娩終了 1, 2 時間後では、さほど著変なく、それぞれ平均 $162 \pm 35\%$, $156 \pm 39\%$, $167 \pm 35\%$, $159 \pm 35\%$, $169 \pm 39\%$ であった。産褥第 1 ~ 7 日および 30 日目では、それぞれ平均 $204 \pm 51\%$, $220 \pm 47\%$, $185 \pm 43\%$, $260 \pm 72\%$, $227 \pm 64\%$, $252 \pm 104\%$, $203 \pm 33\%$, $114 \pm 9\%$ で、産褥第 6 日目頃をピークとして増

加し、その後、非妊時の値近くまで減少した。

感染防禦機構に密接な関与を有するとされる CRP の変化は、図 4 に示すごとく、産褥第 1 日目に極めて著しい増加を示す特異なパターンを示した。すなわち、妊娠 10 ヶ月前半、後半、分娩 I ~ II 期、III 期、分娩直後、1, 2 時間後では、それぞれ平均 $101 \pm 37\%$, $100 \pm 22\%$, $104 \pm 65\%$, $96 \pm 37\%$, $118 \pm 33\%$, $99 \pm 39\%$, $119 \pm 60\%$ と、著変はみられなかったが、産褥期に急増し、産褥第 1 ~ 7 日目には、 $467 \pm 325\%$, $422 \pm 151\%$, $271 \pm 121\%$, $380 \pm 191\%$, $275 \pm 169\%$, $293 \pm 144\%$, $163 \pm 33\%$ と、産褥第 1 日目をピークとして急減し、第 30 日目では $101 \pm 29\%$ であった。

この場合の白血球数は、図 4 のごとく妊娠末期では $0.9 \sim 1.0 \times 10^4/\mu l$ と軽度ないし中等度増加しており分娩開始と共に漸増し、分娩終了後も増加を続け、分娩終了 2 時間後では約 $1.5 \times 10^4/\mu l$ とピークに達し、その後は減少した。

C9-component (C9) は、非妊時より妊娠時に増加しており、分娩終了まで著変なく経過し、産褥第 1 日目より漸増し、産褥第 4 ~ 6 日目にピークに達し、その

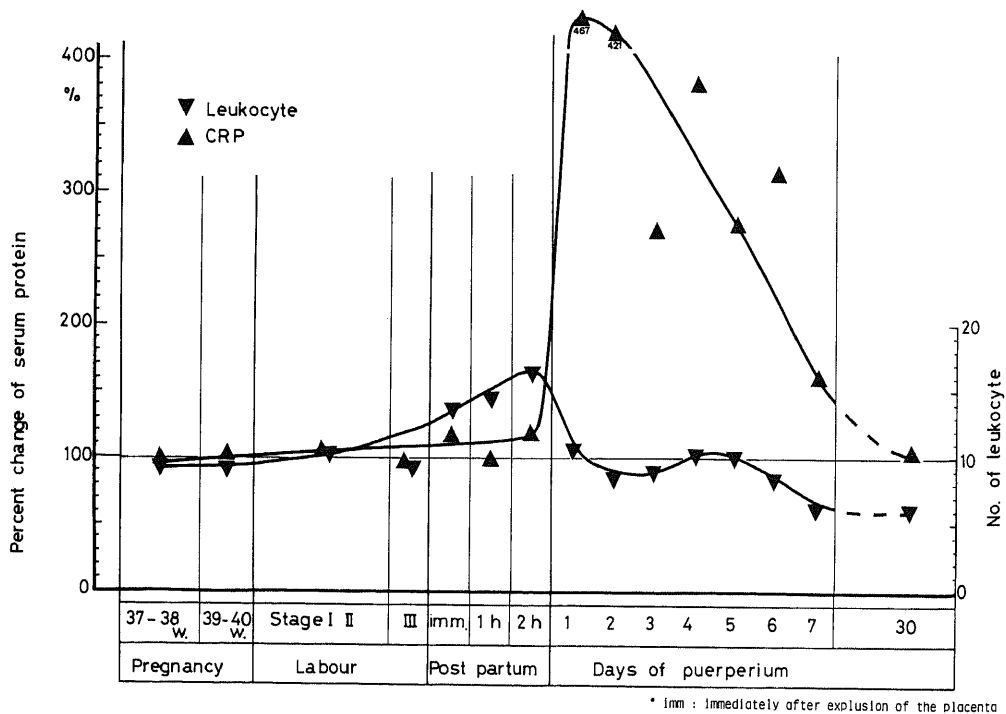


Fig. 4. Effect of labour on serum protein (CRP) and Leucocyte.

Symbols: ▲, CRP; ▼, Leucocyte.

The concentration of CRP was increased one day after delivery and thereafter decreased.

Numbers of Leucocyte in blood obtained from pregnant women were slightly higher than that of non-gestation and increased 2 hours after delivery and thereafter decreased.

後は減少し、非妊時の値に復した。

B. 分娩の影響により減少する glycoprotein

分娩の影響により減少する glycoprotein には、2 種類ある。一つは、非妊時でも血中に存在し、妊娠時の増加は僅かであり、分娩後、産褥期に減少するものである。他は、胎児または胎盤に特異的な蛋白であり、分娩後母体血中から消失するものである。

前者には SP3 などが含まれ、後者には β_1 SP₁、 α F、hPL などが含まれる。なお後者の場合、比較基準の 100% は、妊娠 10 か月前半のものとした。後半では、妊娠陣痛の現われることもあるのでこれを基準にとることをさけた。

また、分娩前値に比し、分娩後一時的に増加し、そ

の後減少したものは、分娩の影響により減少する glycoprotein とみなした。

α_2 -AP-glycoprotein (SP3) は、図 5 に示すごとく、分娩終了まではさほど著変を示さないが、その後漸減した。なお、SP3 は妊娠時に非妊時の 5～6 倍に激増していたので、図では妊娠末期の値を 100% として示した。

α_2 -HS-glycoprotein (α_2 HS) では、妊娠末期の値は、非妊時を 100% として、約 120% に増加していたが、分娩後漸減して、産褥第 30 日目には、ほぼ 100% に復した。

α_1 AT および Cp では、ともに妊娠末期の値は非妊時の 2～3 倍と増加しており、分娩経過中および産褥

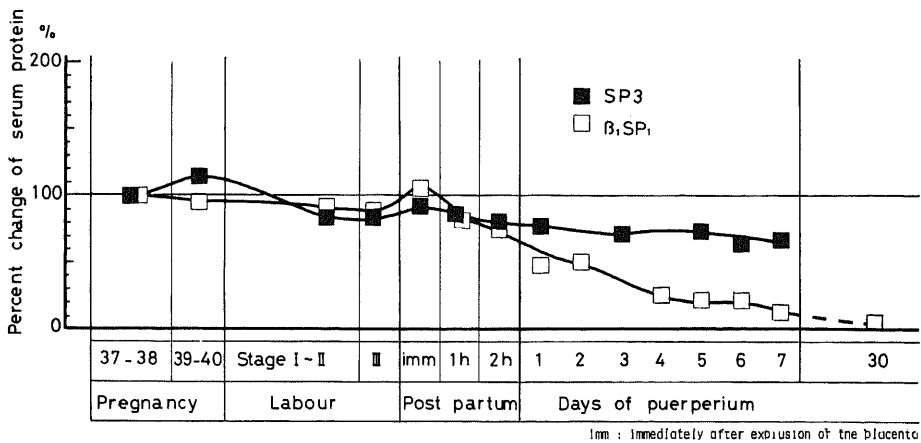


Fig. 5. Effect of labour on serum protein concentration.

Symbols: ■, SP3; □, β_1 SP₁.

The concentrations of SP3 and β_1 SP₁ gradually decreased after delivery.

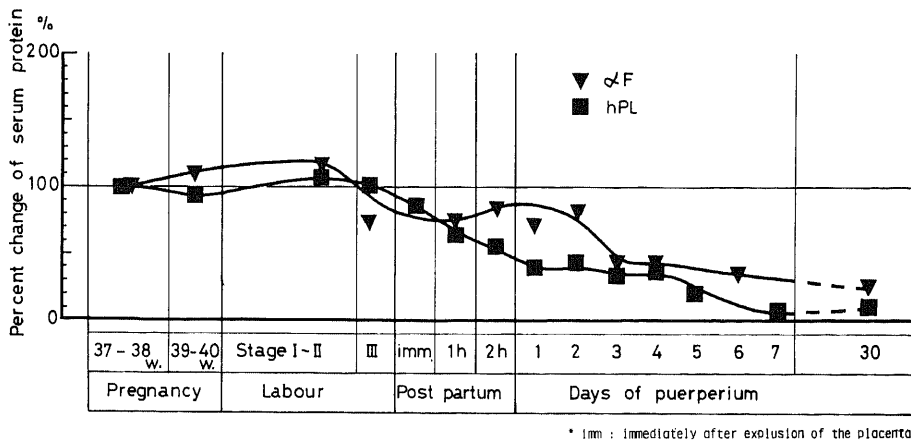


Fig. 6. Effect of labour on serum protein concentration.

Symbols: ▼, α F; ■, hPL.

The concentrations of α -fetoprotein and hPL gradually decreased after delivery.

第7日目頃までは著変が認められなかった。しかし、産褥第30日目には非妊時の1.2~1.6倍のレベルまで減少した。

β_2 SP₁, α F, hPLなどは、図5および図6に示すごとく分娩直後から漸減を示し、産褥第6~7日目には、分娩前の値の1/5~1/10に低下し、産褥第30日目では、わずかに残存するのみとなった。

C. 分娩にさほど影響されない蛋白分画

IgA, IgMなどは、妊娠末期から産褥第30日目までほとんど著変なく、分娩の影響を受けないものとみなされた。

アルブミンおよびプレアルブミンは、妊娠末期では、非妊時よりやや低下していた。アルブミンでは、産褥第7日目までほとんど著変はみられなかったが、産褥第30日目には非妊時の値まで上昇した。プレアルブミンでは、回復がやや早い傾向にあり、産褥第5日目頃から上昇した。

α_2 -macroglobulin (α_2 M)は、妊娠末期に非妊時よりある程度高い値を示し、その後はほとんど変動せず、産褥第30日目でもなおその値を保った。

II. 血清 DHA および COL 濃度に及ぼす分娩の影響

DHA および COL の変動は、図7に示すごとくであった。図では両者の比較の便のために妊娠10ヵ月前半の値を一応100%として示した。

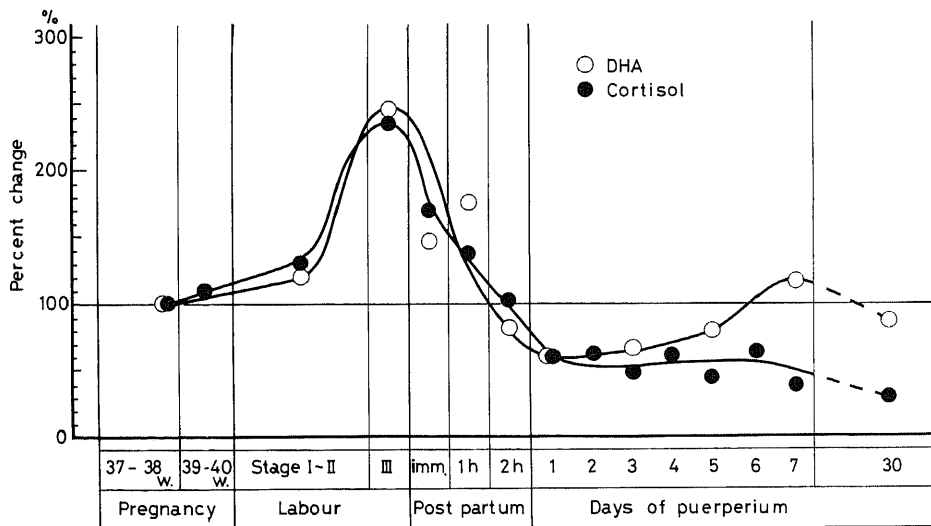
DHA は、分娩開始と共に増加し始め、児娩出時にピークに達し、その後急減した。この変動パターンは、

COL のそれにかなり良く似ていた。COL は、分娩開始と共に増加し始め、児娩出時にピークとなりその後急減し産褥第1日目では妊娠末期の値の約1/2近くに低下し、その後さらに漸減して非妊時の値に近づいた。

考 察

α_1 AG は、オロソムコイドまたは α_1 セロムコイドとも称され、シアル酸含量が11%と血清蛋白中一番高い¹⁶⁾。シアル酸の多いこの glycoprotein は、炎症などによりコラーゲン線維が形成されるとき、その線維の間隔を埋めて、修復の役割をもつ¹⁷⁾¹⁸⁾。また、 α_1 AG は、ステロイドホルモン（プロゲステロン、テストステロン、コーチゾールなど）と結合し、運搬・不活化する作用を有する¹⁹⁾²⁰⁾。さらにリンパ球のフェイトヘムアグルチニンによる幼若化を抑制する等の免疫抑制機能も報告されている²¹⁾。このように、 α_1 AG は種々の生理的活性をもつが、脱シアル化により機能を失い、肝細胞に認識されて急速に代謝される²²⁾²³⁾。 α_1 AG が妊娠によって減量することの原因はこれまで不明である。著者は、シアル酸が母体と胎盤との接合部に付着し、シアル酸のもつ免疫抑制作用により、母体が胎盤を認識・排除することを防いでいると推測している。そのためにシアル酸が消費され、血中 α_1 AG が減少すると考えられる。つまり妊娠の継続維持に α_1 AG が重要な働きをしていると推測している。

ClisI も妊娠中低値を示したが、妊娠中毒症になるとさらに低下すると報告されている²⁴⁾。また ClisI の欠損



* Imm : Immediately after expulsion of the placenta

Fig. 7. Effect of labour on serum dehydroepiandrosterone and cortisol concentration. Symbols: ○, DHA; ●, Cortisol. The concentrations of DHA and cortisol were increased during labour and then decreased after delivery.

は遺伝性血管性浮腫の疾患で知られている²⁴⁻²⁶⁾。妊娠における生理的血管透過性亢進や妊娠中毒症における浮腫の一因として C1sI の低下が考えられる。

Hp の産褥期における変動は、婦人科手術侵襲をうけた場合の変動と類似している¹²⁾。Hp は、Hb と結合して、Hb 鉄の尿への喪失を防止する作用を有すると報告されている²⁷⁾²⁸⁾。

CRP は妊娠により増量し、産褥第 1 日目に急増した。滝沢ら²⁹⁾³⁰⁾は、CRP は妊娠により上昇し、分娩時には、さらに上昇していたと報告しているが、われわれの研究では、分娩時にはあまり増量しなかった。婦人科手術の際には、術後 6 時間目より増量はじめていた¹²⁾。このことより、CRP は分娩ストレスが加わって数時間してから徐々に増量するものと考えられる。

α_1 AT および Cp についてみると、共に妊娠末期ですでに高濃度 (α_1 AT: 242%, Cp: 265%) であった。これは、エストロゲンなどの胎盤性ホルモンによるものと考えられる。産褥中においては、胎盤性エストロゲンの消退に伴う血清濃度の減少と、分娩侵襲による増量が拮抗して産褥第 7 日目までは有意の変動とはならなかったものと考えられる。

α_2 HS は、妊娠末期に増量 ($140 \pm 25\%$) していたが、胎盤娩出後ではしだいに減量した。 α_2 HS には、in vitro で、オプソニン (食菌) 作用のあることが知られている³¹⁾。そして、 α_2 HS は臍帯血中に高濃度に存在する。著者らの以前の研究によれば、臍帯血中では、ほとんどの血清蛋白分画は母体血中濃度に比し、非常に低濃度であった。とくに Hp, Cp, IgA, IgM, IgD などは、臍帯血/母体血比が 20% 以下であった。これらの蛋白分画に比較して、 α_2 HS, α_2 M, IgG, β_2 -glycoprotein I (β_2 I) などは、臍帯血/母体血比が 80% 以上であり、臍帯血中に高濃度に存在した。

これら臍帯血中に高濃度に存在する蛋白分画のうちで、IgG は、胎盤特有の能動輸送作用 (濃度勾配に逆らった母児転送) により、母体の免疫を児に譲り渡すことが報告されている³²⁻³⁴⁾。また、IgG は妊娠 12 週から母体より胎児への胎盤通過があり、胎児の IgG は妊娠の進行に伴って増加する³⁵⁾³⁶⁾。 α_2 HS についてのこの胎盤の能動輸送機序は、まだ知られていない。

α_2 HS 濃度が妊娠末期に増量、分娩後に減量の変動を示した意義は、 α_2 HS を大量に新生児に送りこみ、新生児を感染から防衛することにあると考える。

IgG は、陣痛が強度となり児娩出の直前ごろに、大量に胎児に転送されると報告されている³⁷⁾。陣痛中のわずかの減量傾向がそれを意味するかどうかは不明である。産褥初期での IgG の減量は、出血によることも加わっていると考えられる。しかし、有意差 ($p < 0.001$)

をもって減量したことは、IgG がどこかへ消費されたか、または、形質細胞の IgG 産生能が低下したかのいずれかであろう。

アルブミン、総蛋白、ヘモクロビン、ヘマトクリットの変動についてみると、妊娠末期では低アルブミン血症・低蛋白血症となっているが、分娩時、産褥初期 (産褥第 7 日目まで) には有意の変動はみられなかった。しかし、分娩直後に血液は濃縮される傾向にあり、分娩終了 1 時間後より産褥第 3 日目にかけは、血液は希釈されている傾向にあった。悪露は全量で約 500~1000 g 位であり、その 3/4 は産褥第 3 日目までに排泄されることからアルブミン等の産褥初期の減少傾向は、悪露などの出血によるものであろう。

白血球数の増加する時期は、手術の場合ではコーチゾールのピーク時 (術後 3 時間目) と一致したが、分娩の場合には、コーチゾールのピークが児娩出直後であるのに対し、白血球数のピークは分娩終了 2 時間後であった。白血球数は、創部の skin protease が血中に漏出することにより増加すると報告されている³⁸⁾。そして、コーチゾールなどのステロイドは、白血球の膜を脆弱にし、白血球内の蛋白分解酵素を血中に漏出させると報告されている³⁹⁾⁴⁰⁾。この蛋白分解酵素の過剰の働きを中和するために、 α_1 X などが増量してくるものと考えられる。

コーチゾール、CRP、Hp などの上昇度の面から、正常分娩によるストレスの程度と婦人科手術 (単純子宮全摘術など) によるストレスの程度とを比較してみた。

コーチゾール値は、妊娠末期にすでに増量 (平均 $40.8 \mu\text{g/dl}$) しており、児娩出時に最高値 (平均 $94.4 \mu\text{g/dl}$) を示したが、これは Jolivet らの報告⁴⁰⁾と一致するものであった。一方、婦人科手術では、術前平均 $10.1 \mu\text{g/dl}$ で、術中増加し、術後 3 時間目に頂値 (平均 $45.3 \mu\text{g/dl}$) を示した¹²⁾。CRP は、分娩では 161% より 1239% に上昇し、手術では 100% より 1545% に上昇した。Hp は、分娩では 101% より 264% に上昇し、手術では 100% より 210% に上昇した。

このように、コーチゾール、CRP、Hp などの上昇度よりみる限りでは、分娩も婦人科手術も、ほぼ同程度のストレスであると思われる。

結 論

約 40 種類の血清蛋白分画に及ぼす分娩の影響を検索し、また、同時に分娩前後の血中 dehydroepiandrosterone (DHA) および cortisol (COL) 濃度を経時的に測定し、下記のごとき結果を得た。

分娩の影響として現われる血清蛋白分画の変動は、起こるものでは産褥期に入ってから変動するものが大

多数であり、妊娠末期から分娩終了までの経過中に著明な変動を示すものはみられなかった。

産褥期に増加し、産褥期を過ぎると非妊時の値に復するもの、産褥第6～7日目にピーク値に達するもの、産褥第1日目にピークに達するもの、著増するもの、軽度増加するものなど種々の型のものがみられた。また、産褥期に漸減するものでは、妊娠中に増加しており、分娩後減少して非妊時の値に復するものがみられた。なお、胎児・胎盤由来の血清蛋白分画では、分娩終了後に減少し始め、産褥期の終りにはごく低値となった。

α_1 AG は、分娩後急増し、産褥第6日目頃をピークとしてその後減少した。Hp, α_1 X, 9.5 S- α_1 などもほぼ同様の変動パターンを示した。CRP は、産褥第1日目に急増し、その後減少した。SP3 は、分娩後漸減した。また、 β_2 SP₁, α F および hPL は分娩後減少し、産褥期の終りでは極めて低値を示した。

血中DHA およびCOL は、児娩出時に急増し、その後急速に減少した。

謝 辞

終りに御指導と御校閲を戴い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致しますとともに、種々の御協力を戴いた橋本・井本・寺田・富田・荒木教官、原田・山城学士、山崎・穴田・相川・中川各技術員、浦本・飯田技官、坂井・島田教官に感謝致します。併せて、技術面および研究面の御指導を賜った本学がん研究所分子免疫部、右田俊介教授に深謝致します。

文 献

- 1) Gusdon, J. P., & Sain, L. E.: Uterine and peripheral blood concentrations of human chorionic gonadotropin and human placental lactogen. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **139**, 705-707 (1981).
- 2) Karg, N. J., Csaba, I. F., Arany, A. A., & Szabo, D. G.: The prognosis of the possible foetal and placental levels of pregnancy-specific Beta-1-glycoprotein (SPI). *Arch. Gynecol.*, **231**, 69-73 (1981).
- 3) Mendenhall, H. W.: Serum protein concentrations in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **106**, 388-399 (1970).
- 4) A. B. Lorincz, C. P. McCARTNEY, & R. E. Pottinger: Protein excretion pattern in pregnancy. *Am. J. Obst. & Gynec.*, **82**, 252-259 (1961).
- 5) R. C. Talamo, M. D., & C. E. Langley: Protease Inhibitions in Cord and Maternal serum at Birth. *Behring Inst. Mitt.*, **58**, 46-49 (1975).
- 6) Laurell, C. B. & Rannevik, G.: A comparison of plasma protein changes induced by danazol, pregnancy, and estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **49**, 719-725 (1979).
- 7) Crockson, R. A., Payne, C. J., Ratcliff, A. P. and Soothill, J. F.: Time sequence of acute phase reactive proteins following surgical trauma. *Clin. Chim. Acta*, **14**, 435-441 (1966).
- 8) Werner, M.: Serum protein changes during the acute phase reaction. *Clin. Chim. Acta.*, **25**, 299-305 (1969).
- 9) Dickson, I. and Alper, C. A.: Changes in serum proteinase inhibitor levels following bone surgery. *Clin. Chim. Acta*, **54**, 381-385 (1974).
- 10) Fisher, C. L., Gill, C., Forrescer, M. G. and Nakamura, R.: Quantitation of "acute-phase proteins" postoperatively. *Am. J. Clin. Pathol.*, **66**, 840-846 (1976).
- 11) Gem, J., Nielsen, O. S., Brandt, M. R. & Kehlet, H.: Release mechanisms of postoperative changes in various acute phase proteins and immunoglobulins. *Acta Chir Scand*, **502**, 51-56 (1980).
- 12) Hashimoto, S. & Migita, S.: Changes of thirtynine serum protein components following surgical stress. *Acta Haematol. Jpn.*, **42**, 667-677 (1979).
- 13) Akasofu, K., Tomita, Y., Araki, K., Shinohara, H., Seki, K., Yamashiro, G. & Nishida, E.: Effects of Surgical Stress on Concentrations of serum Androgens in Women. *Acta Obstet. Gynecol. Jpn.*, **31**, 737-746 (1979).
- 14) Mancini, G., Carbonara, A. O. & Heremans, J. F.: Immunolochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochem.*, **2**, 235-254 (1965).
- 15) Akasofu, K., Tomita, Y., Shinohara, H., Seki, K., Yamashiro, G. & Nishida, E.: Influence of Aging on Serum Dehydroepiandrosterone, DHA sulfate and 11-Deoxy-17-Ketosteroids in Women. *Acta Obstet. Gynecol. Jpn.*, **30**, 1871-1876 (1979).
- 16) Jeanloz, R. W.: Alpha-1-acid glycoprotein, p565-610 In A. Gottschalk (ed), *Glycoproteins*, 2nd ed., 2, Elsevier Publishing Company, 1972.
- 17) Schmid, K.: Alpha-1-acid glycoprotein, p183-228. In F. W. Putnam (ed), *The plasma proteins*, 2nd ed., 1, Academic Press, 1975.

- 18) Schmid, K. : Preparation and properties of an acid glycoprotein prepared from human plasma. *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2816-2826 (1950).
- 19) Ganguly, M. & Westphal, U. : Steroid-protein interactions. Influence of solvent environment on interaction between human alpha-1-acid glycoprotein and progesterone. *J. Biol. Chem.*, **23**, 6130-6139 (1968).
- 20) Kuta, T. & Westphal, U. : Steroid-protein interactions. Chemical modification of alpha-1-acid glycoprotein for characterization of the progesterone binding site. *Biochem. Biophys. Acta*, **420**, 195-213 (1976).
- 21) Chiu, K. M., Mortensen, R. F., Osmand, A. P. & Gewurz, H. : Interaction of alpha-1-acid glycoprotein with the immune system. *Immunology*, **32**, 997-1004 (1974).
- 22) Hudgin, R. L., Pricer, W. E. & Ashwell, G. : The isolation and properties of a rabbit liver binding protein specific for asialoglycoproteins. *J. Biol. Chem.* **249**, 5536-5543 (1974).
- 23) Lunney, J. & Ashwell, G. : A hepatic receptor of avian origin capable of binding specifically modified glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **73**, 341-343 (1976).
- 24) Donaldson, V. A., & Evans, R. R. : A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of Cl-esterase. *Am. J. Med.*, **35**, 37-44 (1963).
- 25) Gjonnaess, H., Fagerhol, M. K. : Studies on coagulation and fibrinolysis in pregnancy, with special reference to cold activation of factor VII. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **54**, 363-367 (1975).
- 26) Sayama, S., Kashiwagi, H., Ogawa, T., Terada, K., Soma, H. & Kato, M. : Circulating levels of prekallikrein and kallikrein in pregnancy and labour. *Bio. Res. Preg.*, **2**, 90-94 (1981).
- 27) Whittaker, M. : Serum haptoglobin in the nephrotic syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.*, **50**, 454-458 (1968).
- 28) Baun, V. H. J. : Des Klinische Bedeutung des Haptoglobins. *Blut*, **24**, 73-77 (1971).
- 29) 滝沢 憲・川名 尚・白水健士・坂元正一 : 妊・産・褥婦および臍帯血の血清 C-reactive protein (CRP) の微量定量とその臨床的意義. *日産婦誌*, **7**, 813-820 (1979).
- 30) Farb, F. H., Arnesen, M., Geistler, P. & Knox, G. E. : C-reactive protein with premature rupture of membranes and premature labour. *Obstet. Gynecol.*, **62**, 49-51 (1983).
- 31) Van-Oss, C. J., Gillman, C. F., Bronson, P. M. & Broder, J. R. : Opsonic properties of human serum alpha-2-HS glycoprotein. *Immunol. commun.*, **3**, 329-335 (1974).
- 32) Gitlin, D., Kumate, J., Urrusti, J. & Marales, C. : The selectivity of the humane placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus. *J. Clin. Invest.*, **43**, 1938-1951 (1964).
- 33) Hay, F. C., Hull, M. G. R. & Torrigiani, G. : The transfer of human IgG subclasses from mother to foetus. *Clin. Exp. Immunol.*, **9**, 355-358 (1971).
- 34) McNabb, T., Koh, T. Y., Dorrington, K. J. & Painter, R. H. : Binding of immunoglobulin G and fragments to placental membrane preparations. *J. Immunol.*, **117**, 882-887 (1976).
- 35) Gitlin, D., Biasucci, A. : Development of γ G, γ A, γ M, Cl esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemo-pexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, α_1 -antitrypsin, orosomucoid, β -lipoprotein, α_2 -macroglobulin and prealbumin in the human conceptus. *J. Clin. Invest.*, **48**, 1433-1446 (1969).
- 36) Hyvarinen, M., Zelter, P., Oh, W., Stiehms, E. R. : Influence of gestational age on serum levels of α -fetoprotein, IgGglobulin and albumin in newborn infants. *J. Pediatr.*, **82**, 430-437 (1973).
- 37) Yang, S. L., Kleinman, A. M., Rosenberg, E. B. & Wei, P. Y. : The effect of labor and mode of delivery on immunoglobulin concentrations in the neonate. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **109**, 78-81 (1971).
- 38) Thomas, C. A., Yost, F. J., Snyderman, R., Hatcher, V. B. & Lazarus, G. S. : Cellular serine proteinase induces chemotaxis by complement activation. *Nature (Lond.)*, **269**, 521-522 (1977).
- 39) Persellin R. H. & Ku, L. C. : Effecte of steroid hormones on human polymorphonuclear leukocyte lysosomes. *J. Clin. Invest.*, **54**, 919-925 (1974).
- 40) Jolivet, A., Blauchoe, H., Gautray, J. P. & Dhem, N. : Blood cortisol variations during late pregnancy and labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **119**, 775-783 (1974).

Effects of Labour on Serum Glycoprotein Shigeru Ishida, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. E. Nishida), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — J. Jusen Med. Soc., 93, 387–398 (1984)

Key words: Labour, Serum Glycoprotein, Dehydroepiandrosterone

Abstract

In order to investigate the effects of labour on serum glycoprotein fractions, the concentrations of serum protein components were measured during the period of late gestation, labour and puerperium. At the same time, serum concentrations of cortisol (COL) and dehydroepiandrosterone (DHA) were examined, and their changing patterns were compared with those of serum protein fractions.

Sera were sampled in series from the period of late gestation to the 30th postpartum day. Except for the samples with the cases that had abnormal courses during gestation, labour and

The concentrations of serum glycoprotein fractions did not show any significant changes during labour; on the contrary, during puerperium, some protein fractions increased remarkably, of DHA and COL, the number and fraction of leukocytes, the number of erythrocytes, hematocrit values, hemoglobin concentration, total bilirubin values and erythrocyte sedimentation rate were studied. The concentrations of 40 serum protein fractions were measured by the micro single radiol immunodiffusion method.

The concentrations of serum glycoprotein fractions did not show any significant differences during labour; on the contrary, during puerperium, some protein fractions increased remarkably, and other proteins decreased. The serum fractions which increased after delivery included α_1 -acid glycoprotein, haptoglobin, α_1 -antichymotrypsin, C-reactive protein, and 9.5S- α_1 -glycoprotein. Conversely serum concentrations of α_2 -AP-glycoprotein, α_2 -HS-glycoprotein, α -feto-protein, human placental lactogen, and pregnancy specific β_1 -glycoprotein decreased after delivery. In addition, serum protein fractions, such as α_1 -antitrypsin, immunoglobulin M did not show any significant differences during early puerperium.

Serum concentration of DHA began to increase during labour, and reached its peak at the time of delivery whose level was 2.5 times the prelabour value. Thereafter DHA concentrations decreased, and returned to prelabour values within a few hours of delivery. Changing pattern of COL was similar to that of DHA. Serum level of COL increased gradually during labour, and reached its peak immediately after delivery, and thereafter decreased fast, and restored the prelabour level in a few hours after delivery. Some of the serum protein fractions were considered to have relation to the erythrocyte sedimentation rate.

The relationships between the changing patterns of serum protein fractions and that of COL or DHA during labour and delivery were discussed.