

氏 名 ( 本 籍 )                      林                      仲                      聰

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医                      第                      4                      7                      8                      号

学 位 授 与 年 月 日                      昭 和                      4                      3                      年                      3                      月                      4                      日

学 位 授 与 の 要 件                      学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴                                      昭 和 3 2 年 7 月  
    台 湾 大 学 医 学 院 卒 業

学 位 論 文 題 目                      妊 婦 ， 褥 婦 及 び 新 生 児 に お け る L-histidine  
    負 荷 後 ， 尿 中 formin:noglutam:e ac:d 排 泄  
    に 関 す る 研 究

( 主 査 )

論 文 審 査 委 員   教 授   九   嶋   勝   司   教 授   菊   地   吾   郎

    教 授   荒   川   雅   男

## 論 文 内 容 要 旨

妊娠時には旺盛なる胎児の發育と共に、母体各部の組織にも活潑なる代謝の亢進が起つており、かかる生体内の変動に対応して核酸代謝と密接に関連する葉酸が重要な役割を演じているであろうことが十分に推察される。よつて、著者は妊婦、褥婦および新生児について葉酸活性の測定を試み二～三の知見を得た。

### 実 験 方 法

生体内の葉酸値を測定する方法は種々あるが、著者は生体内の葉酸活性値を直接測定し得る Tabor & Wyngarden 法を用いた。Tabor & Wyngarden 法の原理は経口投与された L-histidine は主として肝臓で urocanic acid を経て formiminoglutamic acid となり、更に葉酸化合物である tetrahydrofolic acid 及び formiminotransferase 等の enzymes の関与のもとで反応が進む。葉酸が充分でない状態では enzymes があつてもこの反応は充分に進まず formiminoglutamic acid が残留するようになる。formiminoglutamic acid は充分量の tetrahydrofolic acid 及び enzymes の存在下では、5-10 methenyltetrahydrofolic acid になるが、このものは 355  $m\mu$  で specific な O. D. を示すから光電比色計で定量し、5-10 methenyltetrahydrofolic acid の量を知ることにより formiminoglutamic acid の量を知り得る。実験対象としては東北大学産婦人科教室の外来及び入院中の妊婦 89 名 褥婦（産褥 4 日目）16 名及び新生児（生後 24 時間以内）11 名であり、対照として 15 名の健康非妊婦人を用いた。これ等の実験対象は全例とも実験開始日より少くとも 10 日以上ビタミン剤及び抗貧血剤を用いていないことを確認した。L-histidine は 20g を経口投与し、以後 6 時間の全尿中の formiminoglutamic acid の測定を行い、同時に血中 Hb 定量及び一部には肝機能検査を行い又貧血の程度の強いものには骨髄像検査をも行つた。

### 実 験 成 績

1) 15 名の健康非妊婦人についての測定成績では、 $mL$  当りでは 0.089  $\mu M$ 、6 時間総量では 37.230  $\mu M$  が最高値であつたのでこの成績より健康非妊婦人の尿中 formiminoglutamic acid 排泄量の正常上限界を 0.1  $\mu M / mL$  及び 40  $\mu M / 6hrs$  とした。以後の測定成績の判定には、この健康非妊婦人の測定成績の上限界を越えたものを formiminoglutamic acid (FIGLU) test 陽性者として検討を加えた。2) 妊娠中毒症を除外した妊娠各期の妊婦及び予定日超過者並びに産褥期婦人の FIGLU test の成績では妊娠各期では略 FIGLU test 陽性者の頻度は 10% を示し、予定日を越えたものについては 23.1%、産褥期婦人では 44.4% であつた。3) Hb 量の 12g/dl を貧血限界とし貧血 group と非 group の FIGLU

test の比較を行つたが非貧血 group では FIGLU test 陽性者が 28.1% であつたのに対して貧血 group では 50% と高率であつた。この外 FIGLU test が高度陽性に出たもの 7 例について骨髄像検査を行つたが全例に megaroblastic な変化を見い出さなかつた。

4) 予定日を超過することにより胎盤機能の低下することが考えられるが、葉酸活性と胎盤機能との関係の有無を検討する意味から予定日超過例の FIGLU test 陽性者頻度をみるに、妊娠 39 週より 40 週に入ると陽性者の頻度は急激に増加したが、40 週以後は陽性者の頻度は略等しく一定の傾向をみせなかつた。5) Apgar score 及び胎盤梗塞部位の重量比と FIGLU test 陽性者の頻度等についても検討を行つたが formiminoglutamic acid 排泄量との間にも直接の関連を認めなかつた。6) 経妊回数及び年齢と FIGLU test 陽性者頻度との関係を検討してみた所、経妊回数が増加する程 FIGLU test 陽性者の頻度は増加し、一方年齢は 30 才を越えると陽性者の頻度は急増した。7) 新生児の生下時体重と母体の FIGLU test 陽性例との関係を見た所、児体重が増加する程母体の FIGLU test 陽性率が高くなつた。この関係は胎盤重量との間にも認められ、胎盤重量の増加する程母体の FIGLU test 陽性者の頻度も増加した。8) 正常妊婦と中毒症妊婦の FIGLU test 陽性者の頻度を比較したが、中毒症妊婦では 48.3% であり、正常妊婦に比して著しく高率であつた。これは推計学的にも有意差を認めた。9) 本測定法による葉酸活性度の測定は主として、肝臓で行はれる代謝に基いている為に正常なる肝機能の下で初めて本法の意義が生ずるのである。本測定法と同時に肝機能をアルカリフォスファターゼ値から観察したがアルカリフォスファターゼ値の上昇と FIGLU test 陽性者の頻度との間に相関性をみとめなかつた。10) 生後 24 時間以内の新生児について、FIGLU test 陽性の母体より生れた場合と陰性の母体から生れた場合に分けて、この両群の新生児の FIGLU test の結果を検討した。この際、新生児の FIGLU test の判定基準は荒川等の基準に準つて、尿中  $0.1 \mu\text{M} / \text{ml}$  以上の formiminoglutamic acid を排泄したものを陽性とした。FIGLU test 陽性の母体 5 例より生れた新生児では、3 例が陽性で他方陰性の母体 5 例より生れた 6 例の新生児 ( 双胎 1 例を含む ) では 1 例に陽性をみたにすぎなかつた。

## 結 論

以上の結果から、葉酸活性値は妊娠期では減少し、産褥期に入ると著しい減少を来すことが判つた。妊婦では貧血を示したもののうち、50% に葉酸欠乏状態を認めたが、巨赤芽球性貧血と診断し得たものはなかつた。予定日を超過すると葉酸活性が低下する傾向を示したが、胎児、胎盤機能との相関性を見出すことは出来なかつた。経妊回数の多い妊婦および年齢が 30 才以上の妊婦で葉酸欠乏状態が多くなる傾向を認めた。胎盤及び生下時体重の大きいもの程、母体葉酸活性値の低下を示すものが多かつた。妊娠中毒症妊婦では非妊娠中毒症妊婦に比較して、葉酸活性値の低下が著しく、推計学的にも有意差を示した。葉酸欠乏状態を示した母体より生れた新生児では多数に葉酸欠乏状態がみられ、他方葉酸欠乏を示さなかつた母体より生れた新生児では葉酸欠乏状態を示すものは少なかつた。従つて、母体の葉酸活性の状態は児に反映する様に思われた。

## 審査結果の要旨

妊娠時には旺盛なる胎児の發育と共に、母体各部の組織にも活発なる代謝の亢進が起つており、かかる生体内の變動に対応して核酸代謝と密接に関連する葉酸が重要な役割を演じているであろうことが充分に推察される。よつて、著者は妊婦、褥婦および新生児について葉酸活性の測定を試みた。

生体内の葉酸値を測定する方法として、Tabor & Wyngarden 法を用いた。経口投与された L-histidine は主として肝臓で urocanic acid を経て formiminoglutamic acid (FIGLU) となり、更に葉酸化合物である tetrahydrofolic acid 及び formiminotransferase 等の enzymes の関与のもとで反応が進む。葉酸が充分でない状態では enzymes があつてもこの反応は充分に進まず FIGLU が残留するようになる。FIGLU は充分量の tetrahydrofolic acid 及び enzymes の存在下では、5-10 methenyltetrahydrofolic acid になるが、このものは 55  $\mu$  で specific な O.D. を示すから光電比色計で定量し、5-10 methenyltetrahydrofolic acid の量を知ることにより FIGLU の量を知り得る。L-histidine は 20 g を経口投与し、以後 6 時間の全尿中の FIGLU の測定を行い、同時に血中 Hb 定量及び一部には肝機能検査を行い又貧血の程度の強いものには骨髓像検査をも行つた。

1) 15名の健康非妊婦人では、 $\text{mL}$  当りでは  $0.089 \mu\text{M}$ 、6時間総量では  $37.230 \mu\text{M}$  が最高値であつたのでこの成績より健康非妊婦人の尿中 FIGLU 排泄量の正常上限界を  $0.1 \mu\text{M}/\text{mL}$  及び  $40 \mu\text{M}/6\text{hrs}$  とした。以後の測定成績の判定には、この健康非妊婦人の測定成績の上限界を越えたものを FIGLU test 陽性者とした。2) 妊娠中毒症を除外した妊娠各期の妊婦及び予定日超過者並びに産褥期婦人の FIGLU test 陽性者の頻度は 10% を示し、予定日を越えたものについては 23.1%、産褥期婦人では 44.4% であつた。3) 非貧血 group では FIGLU test 陽性者が 28.1% であつたのに対して貧血 group では 50% と高率であつた。このほか FIGLU test が高度陽性でも骨髓像検査では全例に megaroblastic な変化を見い出さなかつた。4) 妊娠 39 週より 40 週に入ると FIGLU test 陽性者の頻度は急激に増加したが、40 週以後は一定の傾向をみせなかつた。5) 経妊回数が増加する程 FIGLU test 陽性者の頻度は増加し、一方年齢は 30 才を越えると陽性者の頻度は急増した。6) 児体重が増加する程母体の FIGLU test 陽性率が高くなつた。胎盤重量の増加する程母体の FIGLU test 陽性者の頻度も増加した。7) 中毒症妊婦では 48.3% であり、正常妊婦に比して著しく高率であつた。8) FIGLU test 陽性の母体 5 例より生れた新生児では、3 例が陽性で他方陰性の母体 5 例より生れた 6 例の新生児 (双胎 1 例を含む) では 1 例に陽性をみたにすぎなかつた。

以上 FIGLU test により母児の葉酸代謝の動態を究めた本論文は母児健康管理に重要な示唆を与えるものであり、学位授与に値するものと判定した。