

早産発来の内分泌生化学的研究

早産発来と胎盤の内分泌

神戸大学医学部産科婦人科学教室

東 條 伸 平

目 的

エストロゲンの前駆物質である DHAS の metabolic clearance rate は妊娠によって著しくたかまり、特に妊娠後期になると DHAS はその 80%前後がエストロゲンに転換されるといわれている。最近では DHAS は胎盤機能の動的検査、つまり妊婦にこのホルモンを負荷したあとの血中あるいは尿中エストロゲンの量的変化の程度から、胎児-胎盤ユニットの機能を推察する目的に用いられている。ところでこの場合、特に局所におけるエストロゲンの増加が子宮頸管の軟化にどのように影響するののかということが問題となる。そこで我々は DHAS 投与が子宮頸管軟化に及ぼす影響について、第1に DHAS 頸管成熟、第2に DHAS 投与後の血中及び子宮組織内エストロゲン濃度コラーゲナーゼ活性の面から検討を行った。

方 法

①DHAS 投与と頸管成熟についての検討：対象妊婦は妊娠 38 週から 42 週の初産婦と妊娠 40 週以後の経産婦とし、DHAS は 50 mg あるいは 100 mg を静注投与した。初産婦では妊娠 38 週より週 2 回、40 週以降で週 3 回投与した。経産婦では妊娠 40 週より投与を開始し、週 3 回投与した。頸管成熟度は Bishop score で判定した。

② DHAS 投与後の血中および子宮組織内エストロゲン濃度とコラーゲナーゼ活性：対象としたボランティアは妊娠 38 週から 41 週の妊婦で、これらの妊婦に DHAS 200 mg を単回静注し、投与前、投与後 2, 4, 8, 24, 48 時間に肘静脈より採血した。子宮腔部組織は子宮腔部ビランをもつ妊婦を対象とし、DHAS 投与前と投与 4 時間後に Punch biopsy で系統的に採取し

た。また子宮組織内および血清のエストリオールと 17- β -エストラジオールはラジオイムノアッセイ法によって測定した。子宮腔部組織のコラーゲナーゼ活性は新海らの方法によって測定した。

結 果

① Bishop score の変化 (図 1-a, b)

DHAS 100 mg 投与群における score は初産、経産を問わず対照群にくらべて 5%以下の危険率で有意に上昇している。一方 DHAS 50 mg 投与群では対照群との間で明かな差はみられなかった。

② DHAS 投与後分娩までの期間

DHAS 投与後分娩までの期間は初産婦においては 50 mg 投与群、100 mg 投与群ともそれぞれ 5%以下、1%以下の危険率で有意に短縮した。経産婦においても分娩までの期間が短縮する傾向にあった。つまりこれらの成績は妊娠末期における DHAS の投与が頸管の成熟に大きな影響を及ぼしていることを示したものである。

③ DHAS 投与後の血清エストロゲン濃度の変化 (図 2)

DHAS 200 mg 投与後血清エストラジオールは著明に増加し、投与後 2-4 時間でピークを示したが、血清エストリオールの増加は軽度であった。

④ DHAS 投与後の子宮腔部組織内及び血清エストロゲン濃度の変化

DHAS 投与前の血清と子宮腔部組織内のエストリオール濃度はそれぞれ $18.83 \pm 0.76 \text{ ng/ml}$ $6.94 \pm 0.51 \text{ ng/g of wt}$ であり、投与 4 時間後では $18.66 \pm 1.30 \text{ ng/ml}$ と $6.72 \pm 0.45 \text{ ng/g of wt}$ であった。血清エストラジオール濃度は投与前が 19.80 ± 1.19 、投与後で $52.20 \pm 3.79 \text{ ng/ml}$ 、組織内では前が 4.62

±0.46, 投与後が16.65±1.31 ng/g of wt であって, いずれも著明に増加した。またエストラジオール濃度の増加は血清のそれよりも子宮腔部組織においてはるかに有意であった ($P<0.001$)。

⑬子宮腔部コラーゲナーゼ活性の変化

同一ケースにおける DHAS 投与前, 4時間後の子宮腔部コラーゲナーゼ活性を図3に示す。トータルコラーゲナーゼ活性は DHAS 投与によって152%増加し, しかもその活性化は投与前組織のそれよりも著しく早かった。

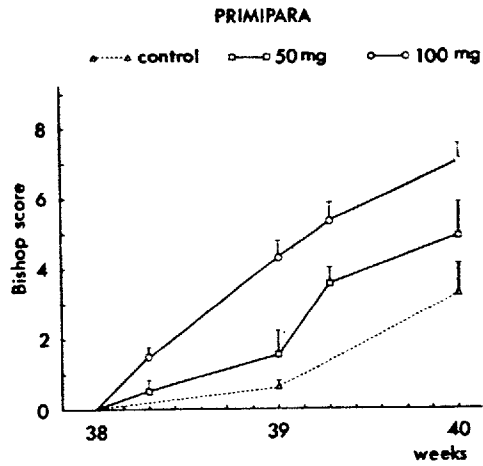
考 案

これらの成績をもとにして DHAS の子宮腔部軟化促進機序を考えると, DHAS → 17β -エストラジオール → コラーゲナーゼ活性上昇 → 子宮腔部軟化 → Bishop score の上昇という過程でその機序が説明できる。従って可能な限り局所のエストラジオール濃度と対比させながら, 血中エストラジオールの分泌動態を詳細に追跡すれば, その増加パターンの異常から頸管不全(軟化)による早産の開始につき, ある程度察知できる可能性がうかがわれた。

要 約

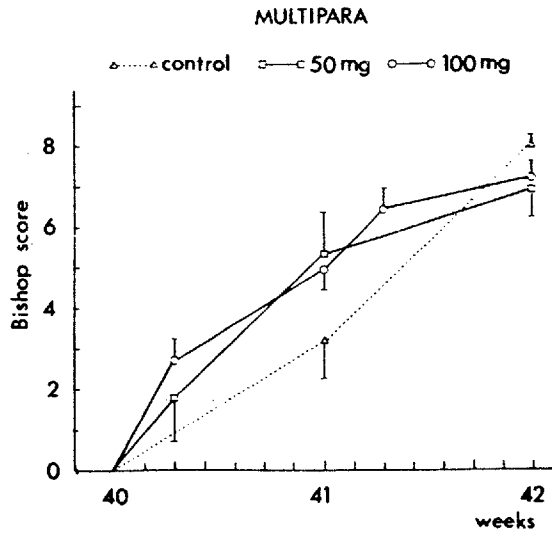
流早産の原因の一つである頸管因子と妊娠時に持続的分泌増加のみられるエストロゲンの関係を知るために, エストロゲンの前駆物質である DHAS を妊娠母体に投与して, 投与前後のエストロゲンの動態と子宮頸管の軟化を検討した。対

象妊婦は妊娠38-42週の初産婦と妊娠40週以後の経産婦とし, DHAS は50mgあるいは100mgを2-3回/週の頻度で点滴静注した。DHAS を投与すると, Bishop score の増加と DHAS 投与後分娩までの期間の短縮がみられ, 特に初産婦への100mg投与群で著明であった。DHAS 投与後2-4時間で血中エストロゲン特にエストラジオールが投与前値の約200%増加したが, エストリオールの増加はあまりみられなかった。子宮筋層においても, エストラジオールは約300%増加し, 特に子宮腔部に著明であったが, エストリオールは不変であった。また DHAS 投与前後の子宮腔部のコラーゲナーゼ活性を調べてみると, トータルコラーゲナーゼ活性は, DHAS 投与後4時間以内で増加し(185%増加), しかもその活性化は投与前組織のそれよりも著しく早い。これらの成績から子宮頸管の軟化については, 従来言われているエストリオールの影響よりも, むしろ生物作用の強いエストラジオールがまず子宮頸管筋肉コラーゲナーゼ活性上昇 → 子宮腔部軟化 → Bishop score の上昇に働いたと考えられる。従って, 血中エストラジオールの分泌動態を詳細に追跡すれば, その増加パターンの異常から頸管不全(軟化)による早産の開始につきある程度察知できる可能性がうかがわれた。



☒ 1 - a

The increase in Bishop score during multiple injection of DHAS to primiparae.



☒ 1 - b

The increase in Bishop score during multiple injection of DHAS to multiparae.

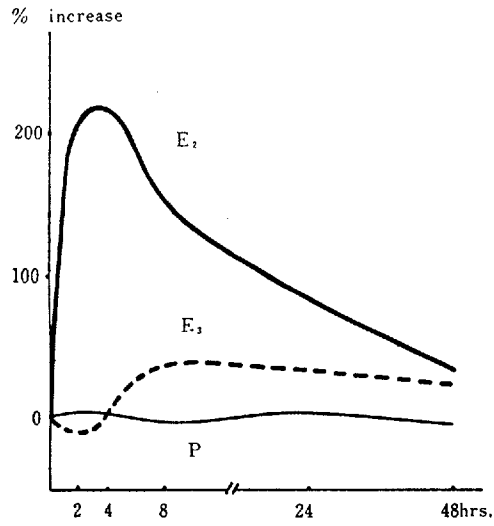


図2 デヒドロエピアンドロステロン硫酸投与後の母体血中ステロイドホルモンレベル

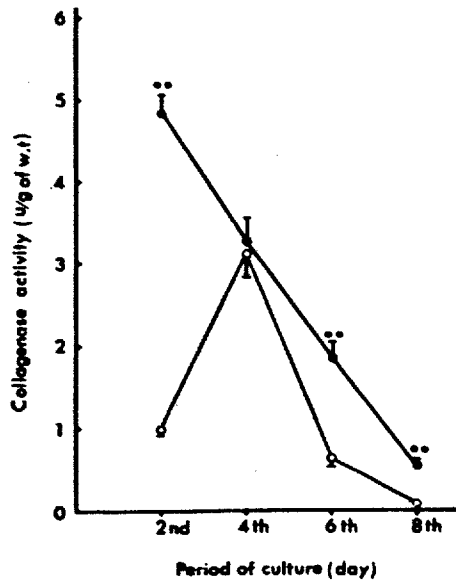


図3

Collagenase activity in the portio vaginalis uteri before and after administration of DHAS.

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

目的

エストロゲンの前駆物質である DHAS の metabolic clearance rate は妊娠によって著しくたかまり,特に妊娠後期になると DHAS はその 80%前後がエストロゲンに転換されるといわれている。最近では DHAS は胎盤機能の動的検査,つまり妊婦にこのホルモンを負荷したあとの血中あるいは尿中エストロゲンの量的変化の程度から,胎児 - 胎盤ユニットの機能を推察する目的に用いられている。