

2、早産発来の内分生化学的研究

② 胎盤の機能を知るための DHAS 負荷と 血中 E₂ 測定の意義

神戸大学医学部産科婦人科学教室

東 條 伸 平 ・ 望 月 真 人
足 高 善 彦 ・ 森 川 肇
林 茂 樹

ま え が き

エストリオール (estriol, E₃) の Precursor でみる DHAS を経静脈的に投与し、各種胎盤性蛋白ホルモンやステロイドホルモンの血中レベルの変化から特に妊娠後半期における胎児・胎盤ユニットの Dynamic test としての意義を検討した。

研究方法と対象

A. DHAS 200 mg 投与

妊娠 38 週から 40 週までの正常妊婦 30 名のボランティアを対象とした Double-blind 法で DHAS 200 mg を点滴静注 (30 分) し、投与前並びに投与 2, 4, 8, 24, 48, 72 時間後に採血し、血中 estradiol-17 β (E₂), estriol (E₃), Progesterone (P) を CIS 製 RIA KIT で、胎盤蛋白ホルモンの hCG, hPL は教室の 2 抗体法 RIA でそれぞれ分離測定した。

B. DHAS 50 mg 投与

妊娠中期から後期の正常妊婦、並びに異常妊娠 (妊娠中毒症, SFD 分娩例, 子宮内胎児死亡例 etc.) に DHAS 50 mg を one-shot にて静注し、投与前、並びに投与後 15' 30' 60' 120' 180' 240' の各時間に採血し、CIS 製 RIA KIT にて血中 E₂ を測定した。

成績と考案

A. DHAS 200 mg 投与の成績

1. 胎盤性ステロイドの変動

DHAS 投与後の血中 E₂ レベルの変化は DHAS 投与群では、投与後急激な増加を来し、2 時間でピークとなりその後漸減するパターンであった。

一方 Placebo 群ではこの様な変化はみられなかった。血中 E₃ レベルは E₂ と同様に Placebo 群ではそのレベルには変化を認めなかったが、DHAS 投与群では投与後軽度の下降から 8 時間後にやや上昇し、再び漸次下降するパターンであった。しかしそのパターンは E₂ のそれとは著しく異なっていた。又 P レベルには全く変化しなかった。

2. 胎盤蛋白ホルモンの変動

DHAS 投与後の血中 hCG, hPL レベルは、投与群、並びに Placebo 群ともに変化しなかった。つまり、DHAS 200 mg 点滴投与において有意に血中レベルの変化を示した胎盤ホルモンは図 1 の如く E₂ のみで、かつ投与後 2 時間以内で急激な上昇を示した。

B. DHAS 50 mg 投与の成績

1. 正常妊娠

正常妊娠においてはその妊娠の各時期をとわず、DHAS 投与後血中 E₂ レベルは 15' より急増し、30' でピークに達しその後漸減するパターンであった。

2. 異常妊娠

a. 妊娠中毒症：妊娠中毒症軽症例でのパターンはほぼ正常のそれと変わらないものの、重症例ではピーク時間の遅延化 (60' ~ 120') 及び E₂ レベルの低下が観察された。

b. 原因不明の SFD 分娩例：SFD 分娩例でのパターンは、パターンそのものはほぼ正常であるが全体的な E₂ の低下傾向がみられた。

c. 子宮内胎児死亡例：E₂ レベルが正常レベルより低下し、特に肉眼的・組織的に多発性硬塞を認めたケースでは著しい低下を認めた。

d. 予定日超過妊娠, Rh 不適合妊娠 (感作例,

非感作例ともに): 両者ともにDHAS投与後パターンは正常のそれと変わらなかった。

ところでこのDHAS 200 mgを負荷した際に、症例によっては24時間以内に分娩の発来あるいは分娩の終了するケースがみられた。このようなケースの血中PレベルはいずれのケースにおいてもDHAS投与後著減した。図ⅡはDHAS投与後8時間で分娩が終了したケースでのE₂, E₃, Pレベルの変化を示したものであるが、急激なE₂レベルの上昇とPレベルの下降、つまりE₂とPのレシプロカルな動きが特徴的であった。

DHAS投与後にみられたこのような分娩の誘発はサルファターゼ、3β-HSD、芳香化酵素活性にcompetitive inhibitorがおき、局所におけるエストロゲンの高まり(estrogen dominance)とPの減少(removal of progesterone block)がひとつの誘因になったものと推察される。

しかし、DHAS投与後この様にE₂が短時間でしかも急激に増加するので、投与後の血中E₂レベルの追跡は胎児・胎盤ユニット、特に胎盤機能を知る上で利用できる可能性がある。

Dynamic testとしてのDHAS負荷量は200 mgではケースによっては陣痛の誘発されることもあるので以後の研究ではこのユニットの機能検査の為の負荷量は50 mgとした。この場合投与後短時間で分娩に至るケースは全く見られなかった。

正常妊婦においてDHAS 50 mgを投与した場

合、血中E₂レベルは15'より急増し、30'でピークに達し、その後漸減するパターンを取るが、中毒症・SFD分娩例・子宮内胎児死亡の症例ではピーク時間の遅延や全体的なE₂レベルの低下が認められた。

DHAS負荷後血中E₂動態は子宮胎盤循環・胎盤酵素活性・胎盤容積・Precursor量によって影響を受けると考えられるが、現在までに得た異常妊娠例でのDHAS投与後血中E₂レベルのパターンをシェーマ化したものが図Ⅲである。基本的には4つのパターンに分類でき、ピーク時間の発現がずれるもの(a, b)の中で、ピーク時間の早く来るもの(b)に関しては特に病的意義はないと思われるが、ピーク時間の遅延するもの(a)に関しては子宮胎盤循環障害による可能性が高いと思われる。又SFD分娩例にみられる、パターンそのものはほぼ正常であるが全体的なE₂の低下のあるもの(c)の様なパターンでは酵素活性や子宮胎盤循環が軽度に障害され、更に転換の場としての容積も小さいと思われる。(d)の様なパターンでは酵素活性・子宮胎盤循環の両者が著しく障害されていると推察される。

これら4つの基本的パターンは循環障害・酵素活性障害の程度により種々の亜型が当然生じる様に思われるが、今後更に症例数を重ね、各種パターンの分析を行い、早産防止あるいは胎盤機能をより早く、又正確に知る為のDynamic testとしての有用性を検討していきたいと思う。

図 I : DHAS 投与後における胎盤性
ステロイドホルモンの動態

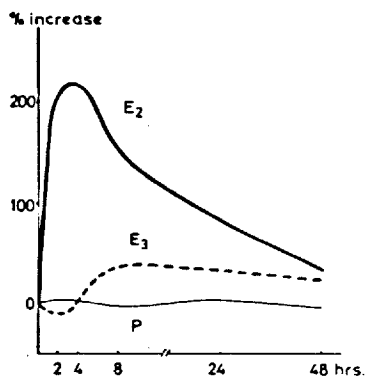


図 II : DHAS 投与後, 8 時間で分娩の終了した
ケースでの胎盤性ステロイドホルモンの動態

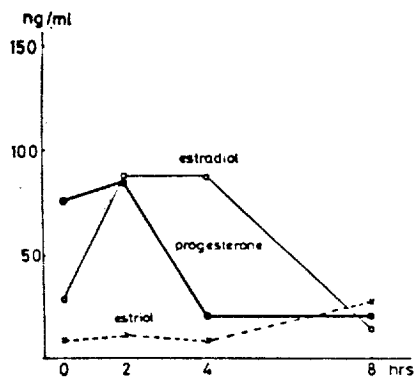
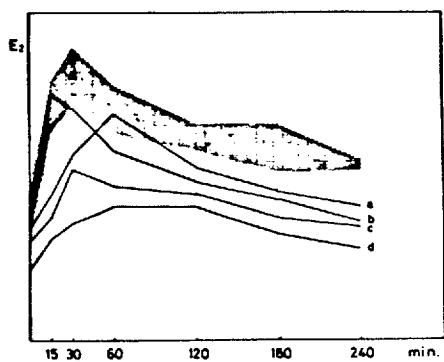
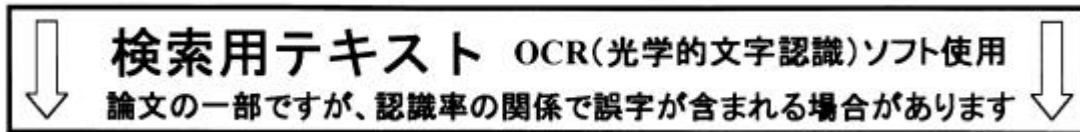


図 III : DHAS 負荷と E₂ レベルの変化





まえがき

エストリオール(estriol, E3)の Precursor でみる DHAS を経静脈的に投与し,各種胎盤性蛋白ホルモンやステロイドホルモンの血中レベルの変化から特に妊娠後半期における胎児・胎盤ユニットの Dynamic test としての意義を検討した。