

流早死産の内分泌学的研究

流早死産例の血中ステロイドホルモン量並びに動態とその意義

日本大学医学部産科産婦人科学教室

高木 繁 夫
吉田 孝 雄
田 根 培
坂田 寿 衛

研究目的

前回、初期流産例における母体血中FSH, LH, progesterone, 17α -OH-progesterone, estradiol- 17β を測定しその実態の一部を報告したが、その目的は妊娠前の母体内分泌環境たとえば妊卵着床以前の黄体機能あるいは着床後のそれとの関連、その後の胎児胎盤系機能を含めて流早産は、その原因あるいは結果の何如は別として母児間の内分泌態様に異常が生じ、これが母体内分泌情報となり臨床的にも利用できる可能性がつよい。よって臨床的立場より母体末稍血中steroid hormone量を測定したうえ、その動態の検討を試みた。すなわち今回は以上の如き観点より、ことに妊娠後半期における胎児胎盤系機能と流早産例を中心に、胎児のdistress, 成熟度、あるいは予後との関連についても検討した。

研究方法

血漿estrogens, すなわちestrone (E_1), estradiol- 17β (E_2), estriol (E_3) ならびにprogesterone (Δ^4P)を前回報告したRIA (1975年)により測定した。また今回はestetrol (E_4)についても検討するべく抗原 E_4 -6CMO-BSAを合成し、これを家兎に免疫して得た抗血清を用いて新しくRIAを開発し、その非抱合型 (E_4 -U), glucuronic acid抱合型 (E_4 -G)を併せて測定した。次に後述するDHEA-S loading testはDHEA-S 50 mgを経静脈的に負荷して E_4 -Uを測定した。

対照は妊娠第2-4週以降のもので全く異常の認めがたいものを選んだ。これに対して対象例には晩期妊娠中毒症その他の原因があり流早死産に至

ったものにつき、以上のsteroid量を測定して検討した。

研究成績

1. 正常妊娠における母体血中 E_1, E_2, E_3 及び Δ^4P 濃度：各週数別にその平均値を求めると表1に示した如くである。
2. 流早死産例における母体血中 E_1, E_2, E_3 及び Δ^4P 濃度：正常妊娠における各週数別の平均値一標準偏差をその各々の下限値として、その経日的パターンを求めて分析する一方、児体重をLubchenko et al. (1963)の分類により分けて検討した。また頭部奇型を併なった症例ではHydrocephalusのそれを除くと、いずれも E_3 のみが1-2 ng/ml以下となり極めて低値を示した。次に晩期妊娠中毒症では、2,500 g以上の予後良好児を得た場合はいずれのsteroid量も正常範囲の濃度であり、予後良好でも低体重のそれでは、 E_3 のみが比較的早期より早産、満期産のいずれにおいても下限値前後であり、しかもその増加傾向を認めることはできなかった。しかし分娩が開始する3ないし4日前になるといずれのsteroid量も減少することを認め、またいずれも下限値に減少し全く増加傾向が認めがたいものでは、早産に終り、また児死亡をみる場合が多かった。次に子宮内胎児死亡を来した症例では比較的早期より E_3 が下限値以下の低濃度を示ししかも漸減する傾向を認めた。Rh不適合妊娠あるいは未治療の糖尿病合併例で低体重児あるいは児死亡を起したものでは、 E_3 と Δ^4P との各々が分娩開始の約5週間前より下限値あるいはそれ以下の減少を示した。

3. E_3 濃度と児体重、胎盤重量との関係：正常妊娠では各々 $r=0.576, 0.321$ (62例)となったが、流早産例では $r=0.706, 0.627$ (47例)となり、また子宮内胎児死亡例では $r=0.949, 0.744$ (9例)となった。

4. 正常並びに異常妊娠例での母体血中 E_4-U , E_4-G 濃度：晩期妊娠中毒症のうち低体重早産例では、いずれも低濃度となり、またその後も平坦なパターンが続いた。子宮内胎児死亡例ではこの両者のうちとりわけ E_4-G の値が早期より低く、しかもその後も減少するパターンを示した。Rh不適合妊娠あるいは未治療の糖尿病合併例でもほぼ同様の傾向を示し、 E_3 のそれに比しより一層、児体重あるいは予後と相関するごとくであった。しかしこれらの合併症を認めることなく早産した症例では、その多くが E_4-U が児体重と一致し、比較的低濃度をみるのに対して、 E_4-G の濃度が有意に高値をみたことは興味ある事実である。

5. DHEA-S loading test: E_4-U を指標として検討したが、正常妊婦ではいずれも30分後ではほぼ2倍に増加し120分後には3倍ないし4倍となり、ピークを示した。これに対して子宮内胎児死亡例では全く増加がみられず、児胎重が10%以下のものでも有意の増加が認めがたく、10-25%程度の児体重例では120分後より増加し240分でピークとなる、いわゆる遅延型反応を示した。

考 察

いうまでもなく妊娠後半期において肝、腎あるいは胎盤に病変を認めぬことの多い異常妊娠例では、1) 胎児に対する障害が徐々にあるいは急激に起る可能性、ひいてはそれによって死亡するものがあること 2) したがってその時点において児に対する distress を知りできるだけそれを予測することが必要であること、また、3) その

変動が臨床像より先行すること 4) したがって母体の合併症と関係なくその病態ひいては予後を知るため criteria を設けることが必要であり 5) 児体重とその予後とを判定してその後の継続の可否を決めることが望まれている。

今回の研究報告でも以上の観点より母体末稍血中 steroid hormone 量とその動態とを求めて検討したが、そのうち、血中 E_1, E_2 並びに Δ^4P ではいずれも妊娠後半期における流早産例で必ずしも相関関係がなく、血中 E_3 および E_4 量で相関し、また胎児胎盤系機能の状態を比較的良好に反映している如き成績を得た。すなわち血中 E_3 量は母体に何等かの合併症を有するものでは、比較的児体重と相関し、その濃度とパターンを分析すると児の予後を比較的良好に反映していることになる。また血中 E_4 量はいうまでもなく、DHEA-S あるいは E_2 をその前駆物質とし、また胎児肝で $16\alpha, 15\alpha$ -hydroxylation をうけて生成されるため、血中 E_3 量以上に胎児の病態をよく反映するとされている。すなわち私共が行なった今回の実験成績でも、血中 E_4-U, E_4-G 量はともに児体重あるいはその予後、さらには分娩発来とよく相関し、しかも E_3 のそれに比べて一層早期に変動をみることを認めた。さらにこの血中 E_4 を指標とする DHEA-S loading test は母体疾患に関係なく、また児の異常をみる場合に限り、いずれも特異なパターンを示しており、いわゆる胎児の生活態様あるいは予備能をも示したものとも受取れる。

したがって、これらの成績より、妊娠後半期における流早産例においては、以上の実験のすべての測定値とそのパターンのすべてが、児の予後判定にとり有力な手掛りの一つになるとの結論を得たことになる。

表1 Concentrations of Estrogens and Progesterone in maternal peripheral Plasma at different Stages of normal Pregnancy

Steroids	Weeks of Pregnancy					
	9-12	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40
Estrone	0.95±0.60	3.7±1.2	5.4±2.8	7.4±1.8	8.2±2.6	8.7±3.1
Estradiol	1.23±0.46	7.7±1.7	7.7±3.5	12.5±2.7	13.3±3.3	14.9±7.8
Estriol	0.39±0.08	6.0±1.6	6.9±2.2	7.6±1.2	9.9±2.5	13.3±5.7
Estetrol unconj.		0.18±0.05	0.23±0.08	0.29±0.11	0.70±0.30	1.10±0.34
Estetrol glucur.		1.03±0.63	1.14±0.58	3.63±0.72	4.13±1.56	6.47±2.05
Progesterone	24.0 ±8.4	56.2±13.5	74.2±16.6	95.4±30.6	135.8±39.8	168.1±56.9

(All values given as ng/ml)

图1 Relationship between Birthweight and plasma Estriol levels in complicated Pregnancy

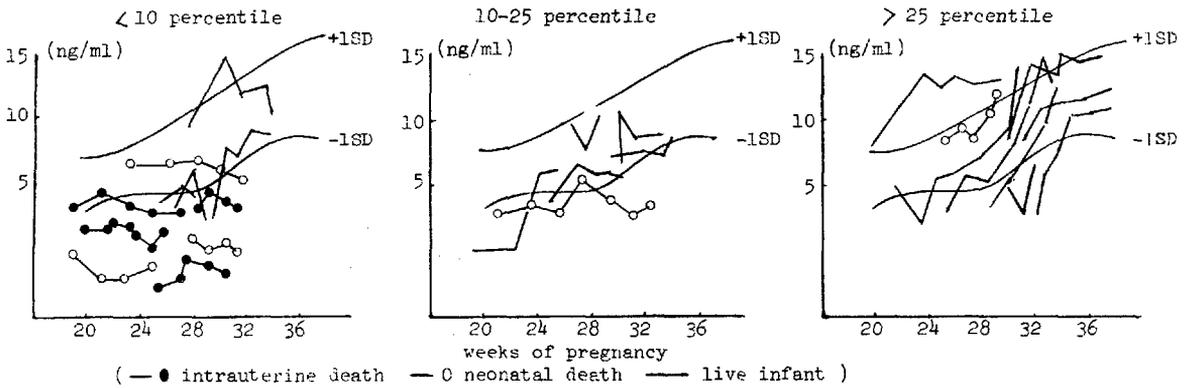
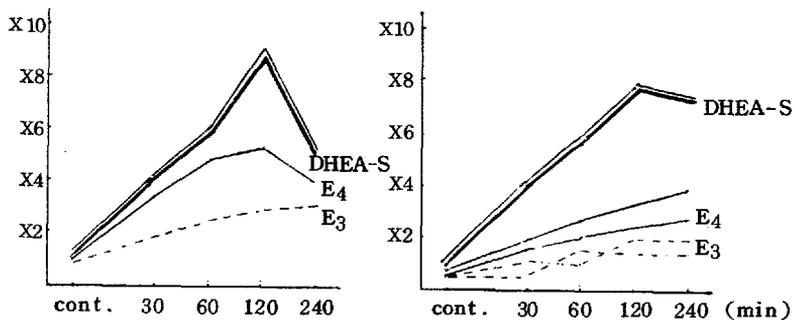


图2 Time Course and response of E₄ and E₃ Levels after DHEA-S Administration



↓ 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

研究目的

前回、初期流産例における母体血中 FSH,LH,progesterone,17-OH-progesterone,estradiol-17 を測定しその実態の一部を報告したが、その目的は妊娠前の母体内分泌環境たとえば妊卵着床以前の黄体機能あるいは着床後のそれとの関連、その後の胎児胎盤系機能を含めて流早産は、その原因あるいは結果の何如は別として母児間の内分泌態様に異常が生じ、これが母体内分泌情報となり臨床的にも利用できる可能性が大きい。