

早産発来の内分生化学的研究

Estetrol (E_4) 測定による母体の 病態別胎児の予備能とその測定意義

日本大学医学部産科婦人科学教室

高 木 繁 夫
吉 田 孝 雄
田 根 培
松 本 寛

研究目的

臨床産科学上、胎児胎盤機能あるいは病態を知り、しかも可及的早期に適切に把握してその予後を判定することは、重要な課題の一つである。胎児機能のうち胎児副腎皮質その他の器官の内分生学的予備能を知ることは妊娠継続の是非、あるいはその後の方針を決定する上に重要である。換言すると胎児情報を適切に収集することが必要であり、そのため胎児あるいは胎児と胎盤とが rate limiting organ となるもので、しかも胎児の循環血濃度が母体血あるいは母体尿に反映するものを求めて研究することが望まれる。この点 estetrol (E_4) は、主として母体側の dehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S) あるいは estradiol (E_2) を前駆物質とし、胎児肝で産生され妊娠経過に伴ない急増し、また胎児肝自身がその limiting organ となる estrogen の一つである。よってこの観点より従来汎用されている estriol (E_3) に比べて一層直接的に胎児の well being あるいはその態様を伝える情報となるものと考えられる。そこで我々はこの E_4 をその非抱合型 (E_4-U)、抱合型 (E_4-G) に分けて、それぞれ血中、尿中濃度を測定する一方、その直接前駆物質となる DHA-S を負荷して、その後の E_4 濃度の推移を求めて胎児の DHA-S 処理能いわば胎児の予備能を判定することを目的として本研究を行なった。

研究方法

対象として妊娠後半期の正常妊婦 89 例から、

原則として 8⁰⁰~10⁰⁰ の間の母体末梢血 (MPV) を、またそれぞれの一日尿を採取した。つぎに妊娠中毒症の 4 例はいずれも入院時の血圧 170/110 mmHg 以上、蛋白 5 g/day 以上で、浮腫著明であった症例である。このうち症例 1 の児は 1,250 gr で分娩後死亡 (34 週)、症例 2 は 1,680 gr であったが予後良好 (35 週)、症例 3, 4 も同様であった。また Rh 不適合妊娠では 28 週の時点で間接 coombs 試験陽性、抗 D 抗体価 8 倍以上となり入院させた症例であり、そのうち、症例 5 の児は 9 回に亘る交換輸血 (33 週) を、症例 6, 7 はそれぞれ 2 回の交換輸血 (36 週, 35 週) を行ない、いずれも予後良好であった症例である。糖尿病合併妊娠の症例 9, 10 はいずれも white の分類で class B であり、入院中食事制限 1,500 cal 以下、また insulin による control を行ない、いずれも健児を得た。症例 11 は無脳児、症例 12 は子宮頸管無力症にて 34 週で早産に至ったそれであり、症例 13 は児頭骨盤不適合兼分娩予定日超過例 (42 週) である。以上の症例で経日的に採取、採尿してそれぞれ E_4 濃度を測定する一方、DHA-S 50 mg を 1 時間に亘り母体に経静脈的に負荷し、その後 15 分, 30 分, 60 分, 120 分, 240 分で採血する一方 6 時間毎に採尿し 72 時間まで採取し、血中 E_4-U と E_4-G 並びに尿中 E_4-G 濃度をそれぞれ radioimmunoassay により測定した。

研究成績

これ症例について経日的に測定した血中並びに

尿中 E_4 濃度の推移は図 1 に示したごとくである。すなわち今回我々が検討した異常妊娠例ではそれぞれ正常妊婦の E_4 濃度に比べてその平均値 ($-1SD$ limit) を著しく下回る低値となるものを認めなかったが、そのうち血中 E_4-G 濃度は胎児の病態あるいはその予後と比較的よく一致した。ついで前述した条件で DHA-S 負荷試験を行なったが、その結果は図 2 に示したごとくである。すなわち DHA-S 負荷以前のそれぞれの濃度を 100% としその後の変動比を求めると、正常妊婦のそれは、 E_4-U が 30 分後、 E_4-G が 60 分後より上昇し、120 分後に 240~250% に増加しピークとなり、その後漸次減少することを認めた。これに対して尿中 E_4-G は全く異なった濃度推移を示し、最初の 6 時間で 230% となり、その後 24 時間継続した後一旦 90% となり、36 時間後再び上昇して 48 時間後に 190% となることを認めた。次に異常妊娠例で同様に比較すると、血中、尿中 E_4-G では極めて対照的な動きを示し、血中 E_4-G では、症例 1, 7 を除いていずれもその増加開始時間の遅れと増加のにぶいパターンを認める一方、尿中 E_4-G には全く増加がなく、むしろその多くが低下する傾向にあることを認めた。また無脳児妊娠における血中 E_4-G , E_4-U パターンは正常妊娠のそれとほぼ同様であり、また早産例と予定日超過例ではいずれも DHA-S 負荷による E_4 濃度の増加を認めなかった。

考案と要約

以上の成績から、異常妊娠時における E_4 濃度なかんづく血中 E_4-G 濃度は胎児病態あるいは予後と比較的よく一致することを認めた。そこでこれら濃度を I, 絶対低値 ($-1SD$ limit 以下), II, 比較的低値 ($1SD$ limit 以上) III, 正常範囲値としその濃度推移を, A, 下降型, B, 平坦型, C, 不安定型, D, 上昇型に分類すると、ほぼ低体重児で予後不良となる症例では I-2), 低体重児で予後良好な症例では II-2) あるいは III-3), fetal distress の大きいと推定される症例では II-1) あるいは II-3), 必ずしもそうでない症例では II-4) となり、したが

って著者らの分類によって臨床的には十分応用が可能となるものと期待し、さらに検討を続けている。また DHA-S 負荷後の血中 E_4-G 濃度推移を, a) 未反応型, b) 比較的未反応型, c) 反応遅延型, d) 正常反応型に分類し比較すると, a) 胎児肝の DHA-S (E_2) 利用能が減弱するか予備能が消失するもの, あるいは胎児が十分成熟したもの, b) 著しい fetal distress が加わり, この結果 2 次的に肝機能が低下するか予備能が喪失した可能性があるもの, c) 子宮内胎児の発育不全があっても依然予備能が十分なため, 母体疾患あるいは合併症のいかんによって妊娠継続が可能であるものとなる。また新生児死亡例, あるいは交換輸血例では, その個々の濃度推移は正常妊娠のそれとほぼ等しく, また早産例と予定日超過例でのそれはいずれも未反応型を示すことになる。したがって, 今後さらにこの研究を展開するため個々の連続測定値と比較し, さらに DHA-S 負荷試験を反復施行して反応パターンの違いを比較し, 一層多角的に検討を行なうことが今後の課題となるものと考えている。

学会発表

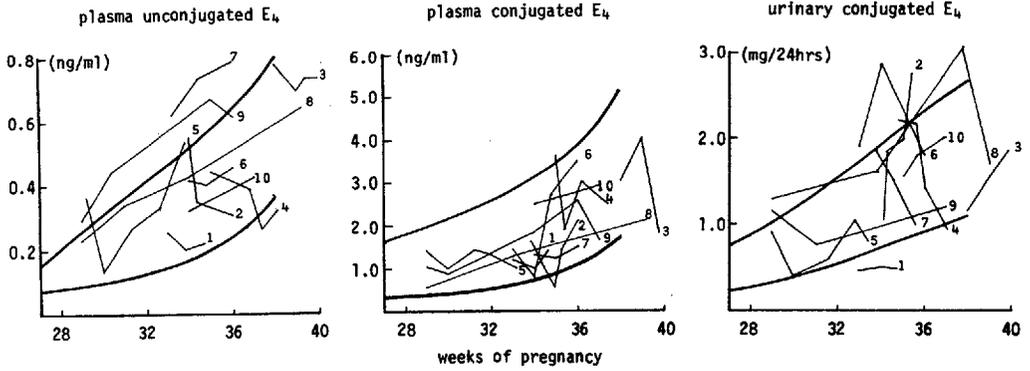
- 1) 松本 寛, 坂田寿衛, 田 根培, 吉田孝雄, 高木繁夫: Fetal Monitoring としての血中及び尿中 estetrol 測定意義, 第 29 回日本産科婦人科学会総会学術講演会
- 2) 松本 寛, 田 根培, 吉田孝雄, 高木繁夫: E_3 , E_4 を目標とした胎児胎盤機能検査, 第 54 回日本産科婦人科会関東連合地方部会総会

発表文献

- 1) K. Den, H. Matsumoto, T. Yoshida and S. Takagi: a radioimmunoassay of plasma uncoujugated and conjugated estetrol, Steroids, 25, 1977
- 2) 高木繁夫, 吉田孝雄, 田 根培, 松本 寛: Estetrol (E_4) と胎児胎盤機能, 日本内分泌学会誌, 掲載予定

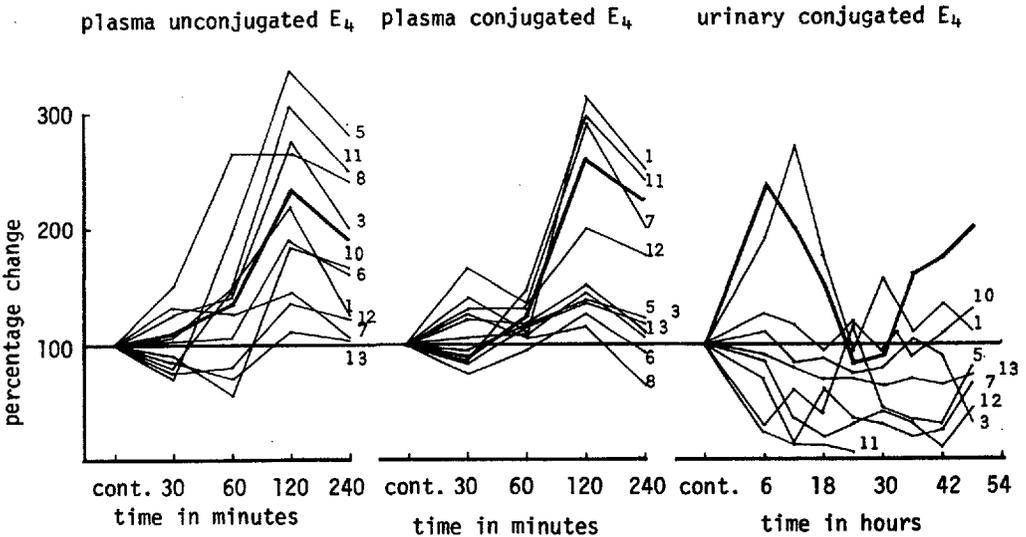
⊠ 1

SERIAL PLASMA AND URINARY ESTETROL LEVELS IN PATIENTS WITH TOXEMIA, Rh-ISOIMMUNIZATION AND DIABETES MELLITUS



⊠ 2

THE PLASMA AND URINARY ESTETROL LEVELS RESPONSE TO AN INTRAVENOUS INJECTION OF 50 mg OF DHA-S IN COMPLICATED PREGNANCIES



↓
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

臨床産科学上,胎児胎盤機能あるいは病態を知り,しかも可及的早期に適格に把握してその予後を判定することは,重要な課題の一つである。胎児機能のうち胎児副腎皮質その他の器官の内分泌学的予備能を知ることは妊娠継続の是非,あるいはその後の方針を決定する上に重要である。換言すると胎児情報を適格に収集することが必要であり,そのため胎児あるいは胎児と胎盤とが rate limiting organ となるもので,しかも胎児の循環血濃度が母体血あるいは母体尿に反映するものを求めて研究することが望まれる。