

不妊治療の胎児に与える影響に関する研究

—妊孕現象への Prostaglandin の関与に関する研究—

岩手医科大学産科婦人科学教室

国本 恵吉・小見 克夫
川端 徳衛・鈴木 博
郭 銘宏・伊東 邦郎
小山田 敬司・塚谷 栄紀
芳賀 健一

1. 研究目的

生殖生理に関する Prostaglandin (以下 PG と略) 研究の進歩は、妊孕現象への PG の重要性を明らかにしつつある。とくに従来の PGE および PGF に代表される classic PG の生物学的作用に加え、これまで DG 生合成過程の中間代謝生成物と考えられていた PG-Endoperoxide, Prostacyclin および Thromboxane の意義が明らかにされ、これまでの生殖生理に関する PG の作用の疑問点がさらに明確なものとなりつつある。

妊孕現象への PG の関与は、1. 正常月経周期における PG と他のホルモンとの関連性、2. 月経異常など内分泌異常に伴う PG の動態、3. 妊卵着床時における内分泌環境の変化に伴う PG の変化、4. 正常妊娠時の内分泌環境と PG の変化、5. 異常妊娠時の PG の動態の変化など、妊娠前より妊娠成立時、そして妊娠の推移に伴う変化の詳細な検討が必要である。これらの点について検討し、妊孕現象への PG の意義を考察すべく本研究を行なった。

2. 研究方法

正常月経周期および妊娠初期の内分泌環境の変化に伴う PG の変化を、血中 PG および尿中主代謝物、組織中 PG 濃度を指標として、次の各例について検討した。1. 正常月経周期婦人、2. 黄体機能不全および無排卵症例、3. BBT 曲線上高温相 21 日以上持続の妊娠成立確認時期より妊娠 15 週までの経時的推移、4. 切迫流産時および初期流産時の内分泌環境の変化、5. 子宮摘出標本による子宮組織中 PG 濃度および正常月経周期内膜中 PG 濃度の変化。

PG および尿中主代謝物については、RIA 法により測定し、組織中 PG の測定も同様に RIA による。正

常月経周期婦人については、月経期、卵胞期、排卵期および黄体期に分け、実験材料を採取した。正常妊娠婦人については、妊娠成立時より一週間一回、採血と同時に早朝尿を採取した。採血後直ちに血清分離し、凍結保存し、実験に供した。

3. 研究結果および考察

(1) 正常月経周期における血中 $\text{PGF}_{2\alpha}$ および尿中 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 主代謝物濃度

正常月経周期における血中 $\text{PGF}_{2\alpha}$ およびその尿中主代謝物と LH との関連性については、LH の正常パターンに対し、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ および尿中主代謝物は、黄体期から月経期にかけて急増し、最高値を示す。この両者のパターンの相違は、人間でも他の哺乳動物にみられるように、PG が黄体退縮作用に何らかの意義を有することを示唆するものと考えられる。PG は低濃度では Luteotropic に作用し、内因性 PG の濃度変化により黄体機能の調節に関与していることが推定される。血中 $\text{PGF}_{2\alpha}$ が、LH 濃度の最高値に対し低値を示すパターンは、PG と LH 放出との関連性を示唆するもので、PG が Gonadotropin 拮抗作用ないし減衰作用を有することを示すものと考えられる。この作用は、黄体退縮の作用機序にも重要なことが明らかにされており、PG の視床下部-下垂体系を介しての向卵巣作用との関連性の解明が待たれる。

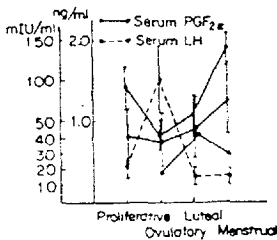
(2) 月経異常に伴う PG 濃度の変化

月経異常例の内分泌変化に伴う PG 濃度の変化については、PG 生成異常による卵巣機能障害の存在が明らかとなった。

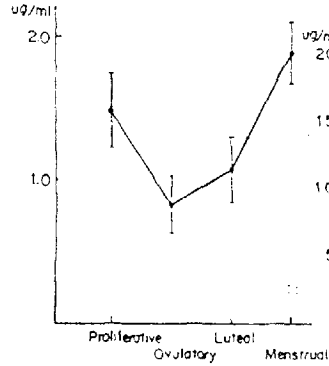
黄体機能不全症では、正常月経周期と異なるパターンを示し、大別して二つのパターンに分けられる。すなわち、1) 卵胞期の PG 生成過剰型、2) 黄体期初

第1図

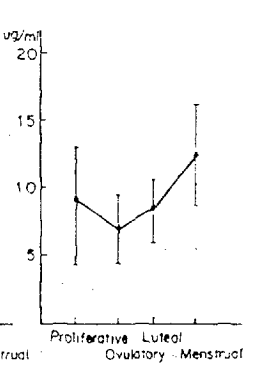
Serum LH, PGF_{2α} concentration during the menstrual period



The concentration of prostaglandin F_{2α} in the menstrual period



The concentration of PGF_{2α}-MUM during the menstrual period



期のPG生成過剰型の二型である。その過剰生成量は正常月経周期の月経期を上回る過剰である。

無排卵症および第二度無月経では、LH、17 OH-Progesterone、Estrogenの低値とともにPG濃度も異常を示し、正常月経周期に認められるパターンは全くみられない。

これらの成績は、PGが他の内分泌臓器およびホルモンの賦活因子として、生体内で重要な意義を有することを示している。

(3) 女性内性器中の内因性PG濃度の変化

女性性器中のPGの局在性については、子宮内膜中PGが月経周期に応じて変動することが確認されている。PGF_{2α}、PGE₂ともに、その濃度は子宮体では内膜、筋層、漿膜の順で高値を示し、頸管中膜も子宮体内膜とはほぼ同値を示した。また、正常月経周期の子宮内膜中PG濃度は、PGF_{2α}、PGE₂ともに黄体期から進行性に増量し、両者の比が黄体期極期で大きく変化する。その変化のパターンは、末梢血中PGF_{2α}濃度と極めてよく一致する。この子宮組織中PG濃度の変化は、黄体機能調節に加え、子宮内膜への妊卵着床、妊娠時の子宮収縮など、妊孕現象へのPGの意義の重要性を示しているものと考えられる。

(4) 妊娠時の血中PGF_{2α}および尿中主代謝物濃度の変化

妊娠時の血中PGF_{2α}濃度は、妊娠20週前後でpeakを有するパターンを示し、PGF_{2α}尿中主代謝

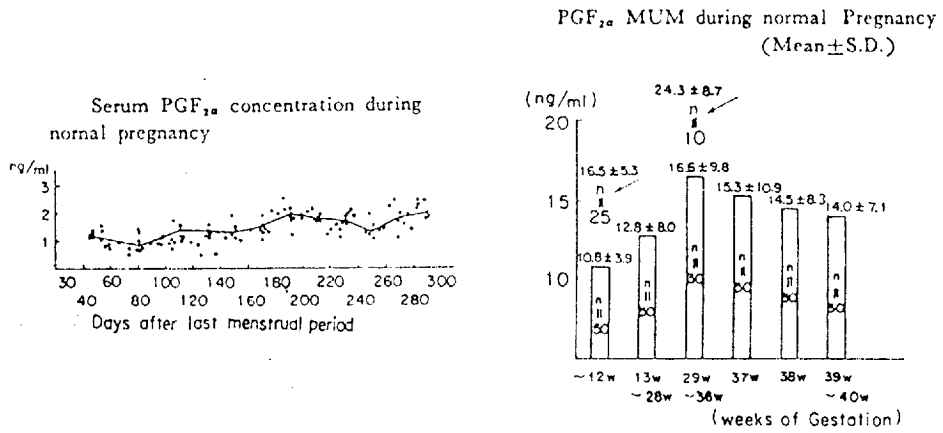
物濃度も同様である。いずれも妊娠初期に比し、妊娠後期がやや高値を示す。また、妊卵の着床時から妊娠全期を通じ、HCGの増量する時期にPGは著明に減少し、HCG濃度によりPG生成が左右され、両者間に拮抗ないし平衡関係の存在が認められた。この血中PG濃度の変化は、妊娠時のPG生成源と考えられている脱落膜中のPG濃度の変化、すなわち妊娠初期で一般に低値を示し、その値は正常月経周期黄体期内膜より低い、妊娠9週で一時的増加する変化とよく一致する。正常妊娠では、PGとHCGの拮抗作用による平衡が重要な意義を有し、HCGのPGに対する減衰作用ないし拮抗作用が、妊娠維持に必須のものであることを確認できた。

流産の病態の一つは、HCGとPGとの平衡関係の破綻が主因子であることが、妊卵着床時から、妊娠全期を通じての血中PGF_{2α}および尿中主代謝物の経時的測定から明らかとなった。

(5) 異常妊娠時のPG濃度の変化

正常妊娠維持に必須であるHCGとPGの平衡関係の破綻の機序として、絨毛変性などに伴うHCG濃度の減少に伴い、PG濃度の増加を惹起し、このPG生成増加が子宮収縮ないし絨毛血管の変性を起し、下腹部痛、性器出血などの切迫流産の症状を発生することが、多数例の検討から明らかとなった。

第2図

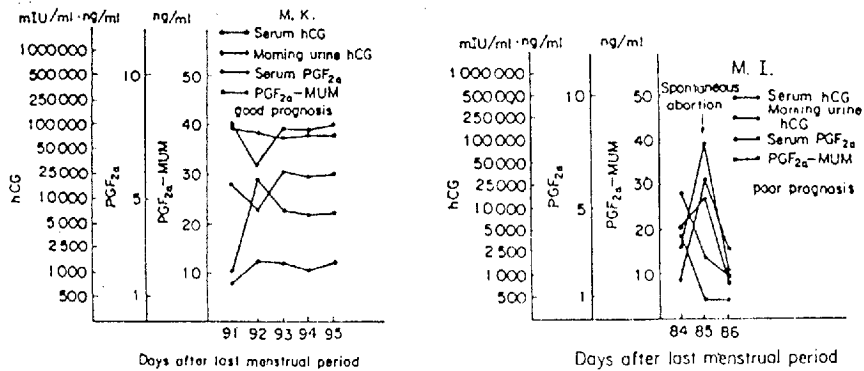


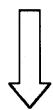
4. 要 約

妊孕現象へのPGの関与は、PGの生合成と代謝過程が明らかになるにつれ、生体機能調節のための極めて合目的な作用に体系づけられたものであることが明らかとなった。本研究により、妊孕現象へのPGの関

与についてはほぼその傾向を明示し得たものとする。今後、Prostacyclin および Thromboxane などPG同族体との関連性を含めて検討し、生殖生理へのPGの意義を更に考究したい。

第3図 切迫流産例のPG濃度の変化





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



4.要約

妊孕現象への PG の関与は,PG の生合成と代謝過程が明らかになるにつれ,生体機能調節のための極めて合目的な作用に体系づけられたものであることが明らかとなった。本研究により,妊孕現象への PG の関与についてほぼその傾向を明示し得たものとする。

今後,Prostacyclin および Thromboxane など PG 同族体との関連性を含めて検討し,生殖生理への PG の意義を更に考究したい。