

本邦における胎盤性 Sulfatase 欠損症

— 低 estriol 症例の鑑別 —

昭和大学医学部産婦人科

矢内原 巧・樋口 和海
齋 藤 裕・平戸 久美子

妊娠中胎児 - 胎盤機能検査法の一つとして妊婦尿中 estriol (E_3) 値測定が行なわれており、事実 E_3 低値の場合には胎児発育遅延、妊娠中毒症等児の予後の思わしくないものが多い。 E_3 が極低値を呈する場合は、胎児死亡、無脳児妊娠、先天性胎児副腎発育不全等胎児因子によるものがほとんどである。その他母体が大量の glucocorticoid 投与を受けた場合にも母体 E_3 値が低下する。今回胎盤酵素欠損のため E_3 値が低値である“胎盤性 sulfatase 欠損症 (PSD)”についてその生化学的並びに臨床的検索結果について報告する。本症では胎児の発育は正常であり、分娩後の児に関しても生命にかかわる異常はないと考えられるが、しばしば分娩発来不全を伴い、頸管の未成熟から帝王切開分娩、誘発不成功となる場合が多く分娩時に児が危険となることが予想される。また胎児副腎形成不全では分娩後児の予後は著しく悪く、これらを鑑別することは周産期における重要な課題の一つであると考えられる。

研究対象、方法

妊娠末期尿中 E_3 が異常低値 ($5 \mu g/ml$ 以下, $5 mg/day$ 以下) を示し、分娩後 *in vitro* の胎盤酵素活性検査にて本症と確認された 9 例を対象とした。胎盤娩出後胎盤は直ちに凍結し酵素活性検策まで $-20^\circ C$ に保存した。分娩時母体末梢血を採取、その血清を分離後同様に血中ホルモン測定まで保存した。

胎盤組織は homogenate 後一部 $800 \times G$ を得た。Sulfatase 活性は放射性 DHA-S を基質とし胎盤 homogenate $800G$ 上清と incubate した後の DHA の生成量で、 3β hydroxysteroid dehydrogenase 活性 (3β HSD) は同様組織を用い放射性 pregnenolone より progesterone の生成量で、又 aromatase 活性は

胎盤 homogenate を放射性 androstenedione と incubate した後の estrogen 生成量で表わした。gas phase は sulfatase, aromatase には $O_2:CO_2$ ($95:5$)、 3β HSD には CO を用いた。補酵素として 3β HSD には NAD を、aromatase には NADPH、及び NAD を添加した。

血中ステロイドは特異的抗体を用いた RIA 法によって測定した。

結 果

1. 臨床経過

9 例の sulfatase 欠損症例を表 1 に示す。いづれも妊娠末期の E_3 値は極低値であるが超音波断層法、レントゲン検査によって無脳児妊娠は否定され症例によっては N.S.T. も reactive であることが確認されている。DHA-S 母体投与によって尿中 E_3 (E_3 kit 法による) の増量をみない。児は平均体重 $3149g$ で出生時に異常なく胎盤重量平均 $549g$ で肉眼的に異常はない。出生児は全例男児であった。分娩様式は 4 例が帝切 (うち一例は自然陣痛発来後) 自然分娩は 2 例、分娩誘発経陰分娩は 3 例であった。現在までの所出生後魚鱗癬 (ichthyosis) の発生を 5 例にみており、追跡し得た 2 家族の家系図で男子に魚鱗癬の家族発生をみている。

2. 胎盤酵素活性 ($n mol/flask$)

1) Sulfatase 活性: 9 例の正常分娩胎盤の平均 6.01 ± 1.51 に対していづれも低く 0.102 ± 0.066 と約 $1/60 \sim 1/200$ であった。

2) 3β HSD 活性: 症例によって 0.63 より 3.97 と個体差がみられたが平均 1.91 ± 1.07 であり、正常 3.24 ± 1.36 より有意に低値であった。

3) aromatase 活性: $0.53 \sim 2.25$ と症例によって異なったが平均 1.50 ± 0.68 と正常 $2.21 \pm$

0.47より有意に低かった(図1)。

3. 血中ステロイド値

図2, 3, 4に母体血中各ステロイド値を示す。Estrone, estradiol, estriol及びestetrolは遊離型, 抱合型とも正常値の $m \pm SD$ とオーバーラップすることなく極低値であった。特徴的なのは抱合型(S)の $16\alpha\text{OH}-\Delta^5$ steroidである $16\alpha\text{OH}-\text{DHA}$, $16\alpha\text{OH}-\text{pregnenolone}$ が測定したいづれも高値であることであろう。一方 $16\alpha\text{OH}-\text{progesterone}$ は低値であった。progesteroneはほぼ正常値であった。

尚本症母体にDHA-Sを静注投与後の血中estrogen値には変化がみられなかった。

考 案

本症は1969年France & Liggins によって初めて報告されて以来文献的には現在まで33例認められ, 本邦でも4例の報告がある。今回更に5例の本症が確認された。本症の発生頻度は5000例に1例とも報告されているが年間分娩数4,700の施設において15ヶ月間に6例認めたと報告もある。出生児が全男児であることからX-linkedである疑いも多く, 更に近年では本症の発生とX-linked ichthyosisとの関係から遺伝的要因が強く示唆されている。今回の9例のうち2家系について行なわれた調査でも同様の結論が考えられた。

分娩様式では今回の報告と従来の症例総数42例を解析した所帝切62%, 経陰38%であり自然陣痛発来経陰分娩例は16%にすぎず他は誘発例が48%であった。即ち分娩時には自然陣痛の発来するものが少く, かつ帝切が多いことから分娩準備状態または陣痛発来不全例であることが考えられ, いわゆる“難産”の予想される症例であると考えられる。その原因は明らかではないが, 少なくとも低エストロゲン環境がその要因の一つであることは推定出来る。

本症の胎盤酵素活性についてはいづれの報告も少数例であり今回の如く同一施設で同一の方法に

よって比較したものはない。いづれも共通しているのはsulfatase活性の異常低値(欠損)である。他の酵素活性では低いものもあるとの報告もみられたがほとんどの場合は正常と変わらないとしている。今回の検定では正常9例と比較した場合, $3\beta\text{HSD}$, aromatase, 共に推計学的に有意に低くsulfatase活性の欠損以外他の胎盤酵素活性の低下を伴っていることが示唆された。その原因はステロイド環境の相異によるものであるのか, 先天的に低下しているのか不明である。子宮内における児の発育に関しては特に異常を示さず体重及びwell-beingも正常と思われるため胎盤ステロイド産生酵素活性の児の発育に及ぼす影響はないと考えられる。

本症の診断は低 E_3 でかつ児心拍機能正常, 無脳児妊娠を除外し得た場合には副腎発育不全との鑑別が必要となる。今回母体血中の各種ステロイド値測定結果より抱合型 $16\alpha\text{OH}-\Delta^5$ steroidである $16\alpha\text{OH}-\text{DHA}-\text{S}$, $16\alpha\text{OH}-\text{pregnenolone}-\text{S}$ 値が異常高値であることが示された。これらは主に胎児副腎性のステロイドと考えられるため胎児副腎機能の障害がある場合には上昇しないと考えられる。また母体にDHA-Sを投与し投与後の母体尿中エストロゲンまたは血中estradiolの変化を認めた場合は本症を除外出来よう。

本症は分娩機構の不全を来たす症例として, また遺伝的にも魚鱗癬症を伴いやすい疾患として注目すべきであり, その妊娠中の診断は重視されねばならないと考える。

文 献

1. France, J.T. and Liggins G.C.
J.Clin Endocrinol Metab. 29:138
(1969).
2. Yanaiharu, T., Hirato, K., Saitoh, H., Hashino, M., Kojima, S., and Nakayama, T. J.Foet, Med. 1:49.
(1981)

表1 Summary of clinical details of the pregnancies

| case | age | parity(sex) | infant weight(sex) | ichthyosis | placental weight | duration of gestation | mode of delivery |
|--------|-----|-------------|--------------------|------------|------------------|-----------------------|------------------|
| case 1 | 24 | 0 | 2,790g M | + | 500g | 38W2D | elective C.S. |
| case 2 | 33 | 1 M | 3,005g M | + | 540g | 39W4D | elective C.S. |
| case 3 | 31 | 0 | 3,430g M | unknown | 650g | 40W6D | spontaneous V.D. |
| case 4 | 31 | 1 M | 2,840g M | unknown | 390g | 39W5D | induction V.D. |
| case 5 | 31 | 0 | 3,257g M | unknown | not recorded | 40W2D | spontaneous C.S. |
| case 6 | 27 | 1 F | 3,420g M | + | 680g | 39W0D | induction V.D. |
| case 7 | 23 | 0 | 3,800g M | + | 660g | 38W0D | induction V.D. |
| case 8 | 32 | 2 M | 3,100g M | + | 475g | 38W1D | elective C.S. |
| case 9 | 32 | 1 M | 2,700g M | - | 500g | 38W4D | spontaneous V.D. |

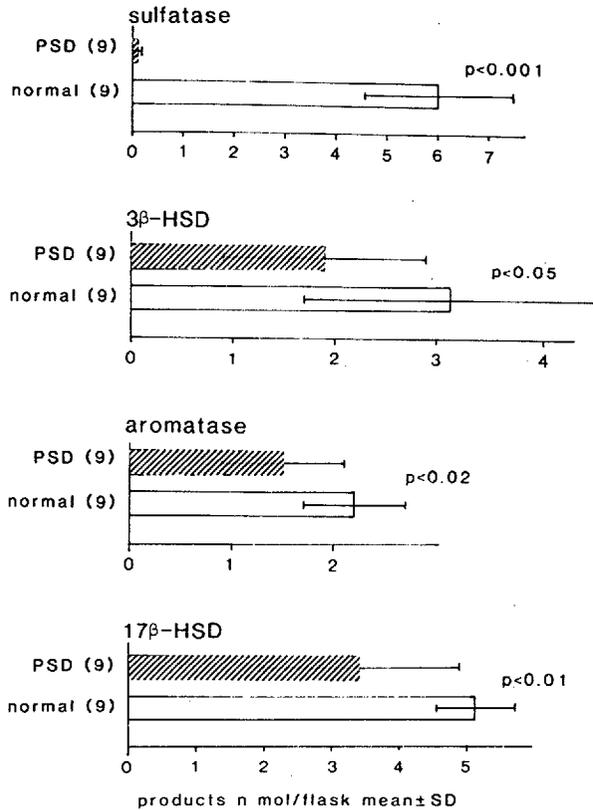
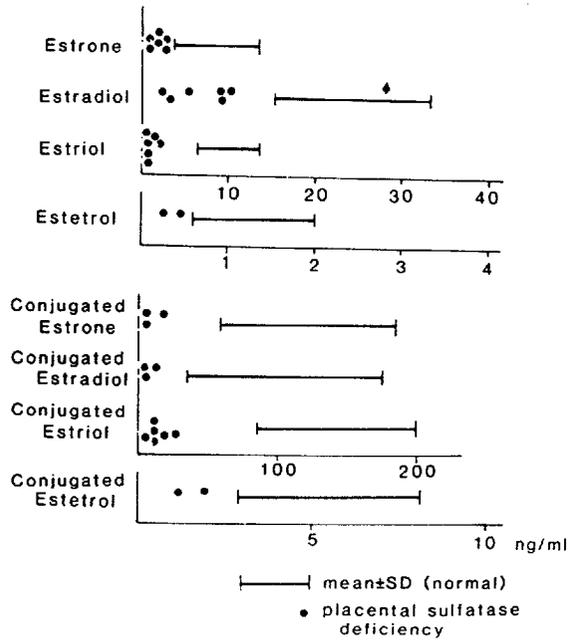
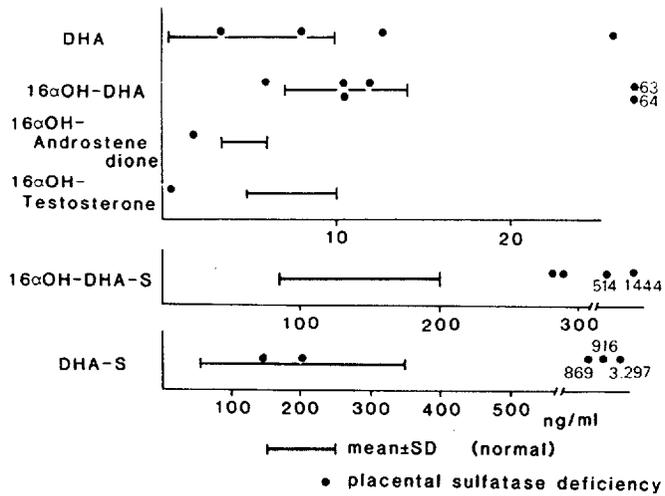


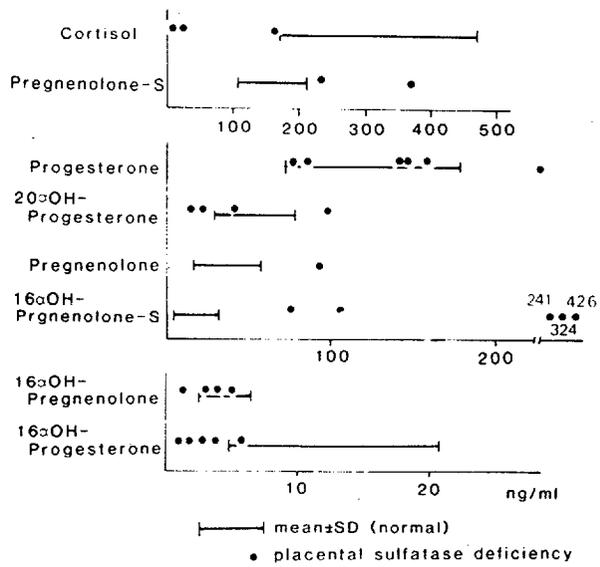
图1 Enzymatic activities



⊗ 2 Concentration of Estrogens in maternal vein



⊗ 3 Concentration of Androgens in maternal vein

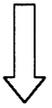


☒ 4 Concentration C₂₁ Steroids in maternal vein



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



妊娠中胎児-胎盤機能検査法の一つとして妊婦尿中 estriol(E3)値測定が行なわれており、事実 E3 低値の場合には胎児発育遅延、妊娠中毒症等児の予後の思わしくないものが多い。E3 が極低値を呈する場合は、胎児死亡、無脳児妊娠、先天性胎児副腎発育不全等胎児因子によるものがほとんどである。その他母体が大量の glucocorticoid 投与を受けた場合にも母体 E3 値が低下する。今回胎盤酵素欠損のため E3 値が低値である“胎盤性 sulfatase 欠損症(PSD)”についてその生化学的並びに臨床的検索結果について報告する。本症では胎児の発育は正常であり、分娩後の児に関しても生命にかかわる異常はないと考えられるが、しばしば分娩発来不全を伴い、頸管の未成熟から帝王切開分娩、誘発不成功となる場合が多く分娩時に児が危険となることが予想される。また胎児副腎形成不全では分娩後児の予後は著しく悪く、これらを鑑別することは周産期における重要な課題の一つであると考えられる。