

産科婦人科領域における尿中 Pregnanediol の動態について

〔Ⅱ〕 妊娠黄体の life span

金沢大学医学部産科婦人科学教室(主任: 赤須文男教授)

藤 原 徹

(昭和45年10月7日受付)

周知のごとく妊娠現象は正常の場合、受精卵が子宮腔に達し、分泌期子宮内膜に着床、以後、人間の場合は統計的に最終月経第1日目から起算してほぼ280日という長期間ここにとどまり驚くべき發育、増大を続け、分娩をもって終了する。この際、妊娠成立とともに生体内の内分泌環境は非妊時とは大いに異なった状態になるが、その主たる原因は胎盤という新しいホルモン分泌源が形成されるからである。現在、胎盤で生合成されているホルモンは progesterone, estrogen, およびそれぞれの前駆物質ならびに中間代謝物, HCG, HPL で、その他 ACTH, HGH, vasopressin, relaxin などについても産生の可能性があるという報告もある¹⁾。このように胎盤は単一の内分泌腺ではなく、下垂体、卵胞および黄体、副腎皮質等の生化学的能力の組合わさった内分泌腺器と言った方がふさわしい。そして、妊娠時この胎盤が他の内分泌腺に代ってすべてではないがホルモン産生および分泌を営んでいる。

今回、著者はヒトの場合、妊娠中黄体がどの時期まで機能を営み、どの時期からその機能を胎盤に移行させているかを調らべる目的で以下の実験を行なったので報告する。

実験材料および実験方法

I. 実験材料

1969年1月から1970年4月まで金沢大学附属病院産婦人科に入院し、他の合併症のため妊娠継続不適と診断され人工妊娠中絶術を施行した10例(年齢21~38歳)の術前および術後の24時間尿を採尿し、ホルモン測定に供した。なお各例の妊娠週数は最終月経の第1日目から起算した。

II. 実験方法

採尿した24時間尿の尿量を正確に測定し、その50mlを用いて尿中 pregnanediol (以下 Pd. と略す)を測定した。測定法は Klopper-神戸川の方法に準じて既報²⁾したように行なった。

実験成績

表1に示すごとく、対象例の妊娠週数は9週から14週までである。図1に示すごとく、Pd. 値はいつでも術後急速に減少し、術後第1日目には9例中5例、第2日目には9例中6例、第3日目以後には全例とも1mg/day 以下に減少している。

考 察

排卵の後の卵胞には黄体が形成される。妊娠が成立しなかった時は、この黄体はヒトの場合ほぼ正確に14日の life span をもって消褪していくが³⁾、妊娠が成立すると黄体はその life span を延長し、機能も亢進する。これは妊娠成立後に初めて形成された胎盤に由来する人絨毛性ゴナドトロピン Human Chorionic Gonadotropin (HCG と略) の刺激によると思われる⁴⁾。これに関する実験として Mikhail ら⁴⁾は妊娠黄体を有した卵巣静脈および子宮静脈中の progesterone の濃度を測定し、HCG が高値を示す期間中、卵巣静脈中の progesterone の濃度も高く、したがって黄体の活性の高いことを認め、HCG が妊娠黄体の機能を維持していく上に関係があると述べている。また Rice ら⁵⁾は月経黄体および子宮外妊娠黄体とを材料とし、acetate-1-C¹⁴ と HCG とを添加培養して種々のホルモンのうちでも progesterone が最も多く形成され、ことに外妊黄体の方が月経黄体よりも生合成能が高かったと述べている。

一方、妊娠時の HCG 分泌パターンは赤須⁶⁾、

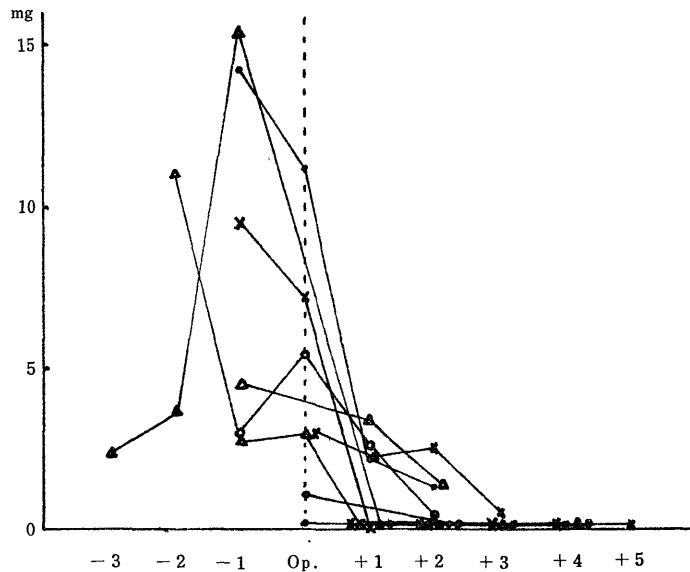
Studies on the Urinary Pregnanediol in the Fields of Obstetrics and Gynecology. (II) the Life Span of Corpus luteum graviditatis. Toru Fujiwara, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

表 1

No.	Name	Age	Age of pregnancy	-3	-2	-1	Op.	+1	+2	+3	+4	+5
1	M.K.	27	11w.			9.52	7.17	0.00				
2	Y.O.	21	14			14.19	11.16	2.23	1.34			
3	T.M.	38	11	2.43	3.75	15.37		0.04	0.06			
4	M.Y.	35	10			3.02	5.38	2.52	0.41			
5	K.K.	27	9			4.50		3.48	1.46			
6	M.S.	22	9				1.02		0.07		0.00	
7	R.M.	24	12		11.00	2.89	2.97	0.04	0.00	0.04		
8	H.O.	32	14				0.30	0.00	0.00	0.00	0.00	
9	H.N.	23	11					0.07	0.09	0.07	0.06	0.08
10	T.N.	37	10				2.96	2.18	2.51	0.36		

mg/day

図 1



Tepperman¹⁾, Samaan⁷⁾, Saxena⁸⁾, Zondek⁹⁾ らは妊娠2~3ヶ月で peak を示し、以後急激に減少して peak 前の値を保ちつつ末期に至ると述べている。これに対して、妊娠時の尿中 Pd. 分泌パターンは Fortherby¹⁰⁾, Tepperman¹⁾, 石塚¹¹⁾ らは妊娠初期では黄体期とさほど変わらないが、妊娠時期の進行と共に確実に増加し妊娠末期でやや減少の傾向を示すと述べ、Yoshimi ら¹²⁾ は血漿 progesterone は妊娠3~4週まで peak を示し、6~8週で nadir を示し、再び増加するとなし、Ronan ら¹³⁾ は妊娠12週

で尿中 Pd. が突然に低下し、次いで再び上昇していると述べている。このように必ずしも HCG の分泌パターンと progesterone のそれとは一致せず、むしろ否定的な関連が認められる。Rice ら⁵⁾ は黄体の steroidogenesis と HCG 濃度との関係を調べ、濃度が高くなってもその steroidogenesis は増加しないことを認めている。

このように妊娠2~3ヶ月で peak を示す HCG は妊娠黄体の機能維持およびそこでの steroidogenesis に必要なのではなくて何か別の役割があるのではない

か。これに関して、Saxena ら⁸⁾らは妊娠時の HCG と Human placental lactogen (HPL と略) の濃度を調べ、HCG が peak を示す妊娠 6~8 週の時期に HPL は漸く有意の量が認められるようになるが、HCG が peak 前値にもどり以後末期まで一定の値を保ち続けている時期には、HPL は絶えず増加し続けることを認め、このことから trophoblast cell には HCG と HPL とを産生する 2 種の type の細胞があり、妊娠 6~8 週までは trophoblast cell そのものが生存するのに必要な HCG を産生し、以後は胎児の生存と発育に必要な本質的ホルモン、すなわち HPL を産生するのだという仮説を立てている。また赤須ら⁹⁾は peak 後の HCG の低値は妊婦血清中に抗 HCG が産生されるのではないかと推測している。

さて、標識 progesterone を生体に投与しその尿中への排泄から progesterone の消長を調べた西田¹⁴⁾は、尿中 ¹⁴C 排泄量は 2~3 日目に激減し、5 日目にはほとんど消失していると述べ、Huber¹⁵⁾は progesterone 100 mg を閉経婦人に投与し、尿中 Pd. の消長を調べたところ、第 1 日目が Pd. 排泄量は最高で 5~6 日目には消失していると述べている。このように生体内 progesterone の消長は可成り速やかであることが分かる。このことは progesterone が元来、生体内に存在するものであるため合成ステロイドなどとは異って生体内で処理しやすいこと、ならびに progesterone が前駆物質の性格を併有していることなどによるとも考えられる。

著者の前報¹⁶⁾の実験で黄体が活性状態にあれば、その時の尿中 Pd. 値は $2.82 \pm 1.43 \text{ mg/day}$ であった。Beling ら³⁾も 1 mg/day 以上は排卵の示標になると述べ、沢崎ら¹⁷⁾も 1 mg/day 以下の時は活性黄体の存在を否定できると述べている。著者の今回の実験で活性絨毛を人工的に除去した後の尿中 Pd. は、すでに 3 日目にて全例が 1 mg/day 以下に低下したことを外因性 progesterone の消長に関する実験と考え合わせた時、著者の実験対象の妊娠週数 (9~14 週) の時期には、黄体はすでにその progesterone 産生能は休止されており、内分泌腺としての機能を胎盤(絨毛)にゆだねていることが十分に推測される。

妊娠黄体の組織学的研究においても、Gillman ら¹⁸⁾は妊娠黄体の大きさの初期の増大は主として腺の中心部に認められる腔の発達および腔内の液の蓄積によっており、この腔は妊娠 50~60 日目に最大に達し、以後大きさは減少してゆき、妊娠 5 ヶ月頃には消褪し、末期には完全に消失していると述べている。さらに Nelson ら¹⁹⁾も妊娠 6 週頃まで黄体は活性を有し機

能を果しているが、8~16 週の間に着しく退化し以後末期まで消極的な状態を持続し分娩後急速に白体化すると述べている。

ラットの場合、妊娠黄体を手術的に除去すると流産がほぼ確実に起こる¹⁴⁾ことから、この妊娠黄体は妊娠維持の上で必要不可欠のものであると言えるが、ヒトの場合は必ずしも妊娠黄体は必要でなく、ある時期を境として妊娠維持に必要なホルモン分泌源が胎盤に移行するようである。今回の著者の実験はこれを実証するものである。

このように妊娠黄体がある時期を境にそのホルモン分泌源としての役割を胎盤に移行させる現象は、神秘的なこの自然界の摂理において必ずある合目的性が隠されているものと考えられるが、一体それは何なのだろうか。さらにその機能を休止させる mechanism は何なのだろうか。同じ妊娠現象においてラットには妊娠黄体が必要不可欠であるのにヒトにおいては必ずしもそうでない、この違いは単に種の違いということだけで説明しうるものだろうか。

著者は今回、ヒトの妊娠黄体の life span について尿中 Pd. の測定から以上のごとく推測したが、その意義についてはまだ解明されない多くの謎が残されている。

結 論

妊娠 9~14 週の時期に人工的に活性絨毛を除去した時、尿中 Pd. は除去後急速に減少し第 3 日目以後には実験対象全例とも 1 mg/day 以下に減少した。このことから、すでにこの時期の妊娠黄体はその機能を休止し、ホルモン分泌源としての役割を胎盤に移行させていることが十分に推測される。

稿を終るにあたり終始御懇篤なる御指導御校閲を賜った 恩師 赤須文男教授に深甚なる謝意を捧げると共に、御協力を戴いた 教室員各位ならびに病棟看護婦の皆様にご心から感謝いたします。

文 献

- 1) Teppermann, J. : Metabolic and endocrine physiology, 2nd ed., p. 76, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc., 1968.
- 2) 藤原 徹 : 十全医会誌, 80 卷 1 号掲載予定.
- 3) Beling, C. G., Marcus, S. L. & Markham, S. M. : J. Clin. Endocr., 30, 30 (1970).
- 4) Mikhail, G. & Allen, W. M. : Am. J. Obst. and Gynec., 99, 308 (1967).
- 5) Rice, B. F., Hammerstein, J. & Savard, K. : J. Clin. Endocr., 24, 606 (1964).
- 6) 赤須文男・

桑原惣隆 : 産婦の世界, 17, 651 (1965).

7) Samaan, N. A., Bradbury, J. T. & Goplerud, C. P. : Am. J. Obst. and Gynec., 104, 781 (1969).

8) Saxena, B. N., Goldstein, D. P., Emerson, K. & Selenkow, H. A. : Am. J. Obst. and Gynec. 102, 115 (1968).

9) Zondek, B. & Goldberg, S. : J. Obst. and Gynec. British Empire, 64, 1 (1957).

10) Fotherby, K., James, F., Kamyab, S., Klopper, A. I. & Wilson, G. R. : J. Endocrin., 33, 133 (1965).

11) 石塚直隆・鈴木正英 : 医学のあゆみ, 59, 321 (1966).

12) Yoshimi, T., Strott, C. A.,

Marshall, J. R. & Lipsett, M. B. : J. Clin. Endocr., 29, 225 (1969).

13) Ronan, F. F., Parsons, L., Namiot, R. & Wotiz, H. H. : J. Clin. Endocr., 20, 355 (1960).

14) 西田悦郎 : 産婦の世界, 18, 243 (1966).

15) Huber, D. : Biochem., 41, 609 (1947).

16) 藤原 徹 : 十全医会誌, 80巻1号掲載予定.

17) 沢崎千秋・高木繁夫・長倉 基・他六名 : 産婦治療, 18, 338 (1969).

18) Gillman, J. & Stein, H. B. : Surg. Gynec. and Obst., 72, 129 (1941).

19) Nelson, W. W., Forks, G. & Greene, R. R. : Am. J. Obst. and Gynec., 76, 66 (1958).

Abstract

For the purpose of studying the life span of corpus luteum graviditatis, the changes of urinary pregnanediol following the artificial abortion during the periods of 9~14 weeks of pregnancy have been observed.

Urinary pregnanediol abruptly decreased soon after the operative performance, and reached the levels of less than 1 mg/day on the third day in all cases.

Through these observations, it appeared plain that the function of corpus luteum graviditatis ceased until the periods of 9~14 weeks of pregnancy, and subsequently the placenta functioned as a hormonal organ.