

産科婦人科領域における尿中 Pregnanediol の動態について

〔IV〕 分娩前後の尿中 Pregnanediol

金沢大学医学部産科婦人科学講座(主任: 赤須文男教授)

藤 原 徹

(昭和45年12月21日受付)

分娩予定日超過, 計画分娩という問題が, 最近, 産科医の関心を集め, 各方面で種々検討されているが, いまだに一定した治療方針というものが確立されていない感が深い。妊娠とは正確には受精卵が子宮内膜に着床した時から始まるのであるが, 排卵時期にも個人差があり, また受精卵が着床したことをキャッチする方法もまだ充分に開発されていない現況では, 従来からの最終月経第一日目から起算した方法で分娩予定日を決めている。ために分娩予定日そのものの信頼性に疑いが持たれることは当然である。さらに分娩誘発を意のままに扱うことは産科医の夢とするところであるが, 今日なお陣痛発来機序が未解明のままであるため, 理想的な方策は確立されていない。

さて, 陣痛発来機序については, 妊娠体内の progesterone-estrogen balance 説, oxytocin 説, 機械的刺戟説などが提唱されてきたが¹⁾, これらは, それぞれを胎盤ホルモン, 上位中枢, 子宮筋に解決の糸口を求めているのであるが, 単一の説だけではなお説明できない点が多く, 陣痛発来の引き金と子宮準備状態が合して, はじめて分娩が発来し進行しうものと考えられている。

さて, 妊娠中, 尿中へ大量に排泄されている pregnanediol (以下 Pd. と略) は, 分娩後急速に減少していくことから, このものは胎盤で産生された progesterone 由来のものということは明らかであるが, 分娩前にはその産生が減少傾向にあるという報告²⁾⁻⁴⁾がほとんどで, この点に着目して陣痛発来機序解明に何らかの示唆を得ようという実験が数多くなされてきた。Miller ら⁵⁾ は家兎の下腹神経-子宮系を用いて神経刺戟に対する子宮の反応を調べ, 一般にはほとんどの内臓神経は交感神経, 副交感神経を併せ有していて, 刺戟頻度によって作用臓器を興奮させたり

抑制させたりするのであるが, 家兎の下腹神経は興奮効果も抑制効果も共に同じ刺戟頻度内で起こることから, 興奮作用, 抑制作用共に同じ伝達物質による。それ故, 下腹神経刺戟に対する receptor の機能的な性格で決まり, estrogen で処置した場合, 子宮筋内の receptor は主として興奮性であり, progesterone で処置したものは抑制性であると述べている。鈴木ら⁶⁾ は妊娠末期および分娩時のラット子宮の収縮波と活動電位を観察して, progesterone 0.5mg/ml 投与時は子宮の活動電位を抑制し, 収縮波は陰性階段現象を示し, さらに矩形電気刺戟に対しても陰性階段現象を示したと述べている。我妻⁷⁾ は progesterone 投与によってヒト子宮筋細胞のカリウムの流入, 流出ともに減少し, ために子宮筋弛緩が起こると述べている。Pinto ら⁸⁾ は epinephrine, norepinephrine は体部および下部子宮筋の内, 中, 外層の収縮力を刺激するが, estradiol を作用させるとこれら薬剤の刺戟作用をさらにリズムカルなものとし, estradiol の濃度を高めると遮断してしまう。一方, progesterone を作用させるとこれら薬剤の作用を遮断してしまう。このことから, 妊娠中の子宮筋興奮性は estradiol と progesterone との相互の balance によって調節されていると述べている。加藤⁹⁾ は子宮筋内 progesterone が子宮筋収縮に関係ある酵素 Myosin B-ATPase の活性を抑制しているが, 妊娠末期の progesterone 減少に伴う, いわゆる内分泌環境のみだれによって Myosin B-ATPase の活性が高まり, 子宮筋収縮→陣痛→分娩への一連の過程をたどり始めると述べている。さらに, Karim ら¹⁰⁾ は近年注目されはじめた prostaglandin の平滑筋刺戟作用から, この物質が in vitro で妊娠子宮筋 および 非妊娠子宮筋に oxytocin 様効果があることを認め, この物質の静脈

Studies on the Urinary Pregnanediol in the Fields of Obstetrics and Gynecology. (IV) Urinary Pregnanediol before and after Delivery. Toru Fujiwara, Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. F. Akasu), School of Medicine, Kanazawa University.

内投与で正常陣痛と同じ pattern の陣痛を得たと報告し, Embrey¹⁾ は prostaglandin は出産過程への生理的役割を持つが, その作用は間接的なもので progesterone との間に feed-back 機序があり, progesterone 分泌に拮抗するものと考えられると述べている.

以上のように, progesterone には子宮筋への弛緩もしくは収縮抑制作用があることは確実であるが, その作用起点については研究者によってさまざまである. しかし, いずれにしても妊娠時期の進行とともに増加を示してきた progesterone が peak (Acevedo²⁾は妊娠34~37週, Watteville³⁾は妊娠8カ月, 石塚⁴⁾は妊娠40週にそれぞれ尿中 Pd. の peak を認めている)を境に減少しはじめ, この減少状態が子宮筋の弛緩もしくは収縮抑制からの解放となり, 陣痛が開始する. ただこの progesterone の減少が, 陣痛発来への引き金なのか陣痛に対する子宮準備状態なのかは, なお不明である.

さて, 今回著者の目的とするところは, さきに記述した尿中 Pd. の peak についての各報告はいずれも経日的変動を観察しているのであるが, ヒトの場合, 約280日間という長期間にわたり一定基準にしたがった内分泌環境を形成, 維持してきた妊娠現象が分娩をもって將に終らんとしている. その分娩時の各種ホルモンの動態は, 恐らく経日的追跡では窮い知ることができないほどに dramatic, dynamic なものであろうかと思われる. したがって, 尺度をさらに短かくした時間的単位で各種ホルモンの動態を追究する必要があるのではないかと考え, 蓄尿を6時間毎に区切り, 分娩前後の尿中 Pd. の変動を追究したので報告する.

実験材料および実験方法

I. 実験材料

対象は1970年1月から8月まで金沢大学附属病院産婦人科にて入院, 分娩した産婦15名で, うち10名は陣痛発来をみて入院し, ただちに蓄尿開始したもの, 5名は陣痛はないが分娩予定日超過もしくは外子宮口2横指開大を認めたので入院, ただちに蓄尿開始し, 同時に estriol 20mg を1時間毎に4回(80mg)筋注したものである(表1). なお, 蓄尿に際し, 蓄尿開始前に自然排尿させ, 以後6時間毎に連続蓄尿し, 正しく6時間目に自然排尿もしくは導尿を行なった.

II. 実験方法

採尿した6時間尿の尿量を正確に測定し, その50mlを用いて尿中 Pd. を測定した. Pd. 測定はKlopper-神戸川の方法に準じ, 既報²⁾したように行なった.

1 表

氏名	年齢	初産	予分	分娩時間	所要時間	胎盤重量	児体重量	児体重量	性別	Apgar's score	Estriol 80 mg 投与群										
											Y.M.	M.Y.	N.M.	K.S.	K.K.						
令産日	21	初	15/II	13/II	28°25'	480 g	2910 g	2910 g	♂	8	C.Y.	33	初	9/II	14/II	16°53'	640 g	3140 g	♀	10	M.K.
産日	24	初	18/II	13/II	10°20'	640 g	3350 g	3350 g	♀	10	M.M.	24	初	10/II	15/II	13°22'	460 g	2870 g	♀	10	Y.H.
日	31	初	3/II	8/II	16°07'	600 g	3460 g	3460 g	♂	7	R.K.	24	初	18/II	8/II	7°35'	540 g	3120 g	♂	10	N.T.
時間	24	初	3/II	9/II	14°45'	800 g	3450 g	3450 g	♀	10	Y.O.	28	1 経	19/II	9/II	3°45'	400 g	2760 g	♀	10	M.K.
量	23	初	5/II	12/II	78°08'	500 g	2800 g	2800 g	♂	10	E.K.	26	初	12/II	11/II	26°26'	520 g	3740 g	♀	10	A.Y.
重	22	初	27/II	8/II	28°24'	480 g	3700 g	3700 g	♀	10	Y.M.	26	1 経	12/II	6/II	1°26'	590 g	3500 g	♀	10	M.Y.
性	24	初	28/II	22/II	12°45'	530 g	2840 g	2840 g	♂	8	N.M.	30	2 経	中旬/II	25/II	9°47'	510 g	3790 g	♀	9	K.S.
	22	初	12/II	24/II	13°12'	620 g	3210 g	3210 g	♀	9	K.K.	22	初	12/II	24/II	13°12'	620 g	3210 g	♀	9	K.K.

表 2 (mg/6hours)

分娩時	自然陣痛群										Estriol 80 mg 投与群					
	C.Y.	M.K.	M.M.	Y.H.	R.K.	N.T.	Y.O.	M.K.	E.K.	A.Y.	Y.M.	M.Y.	N.M.	K.S.	K.K.	
	0.96	0.81	0.00	0.06	1.29	5.72	3.80	6.01	1.13	13.15	5.03	3.21	3.93	3.08	4.64	4.33
	2.33	3.92	3.17	1.29	5.72	3.80	6.01	1.13	13.15	5.03	3.21	3.93	3.08	4.64	4.33	
	1.54	0.73	0.25	0.34	2.62	3.98	2.90	0.94	8.68	4.90	1.11	1.07	0.58	0.90	0.79	
	0.59	0.00	0.05	1.87	8.88	4.44	1.87	0.40	3.42	6.73	0.38	0.00	0.24	0.45	0.43	
	0.35	0.86	0.10	0.07	5.37	1.16	0.00	0.34	0.77	1.50	1.67	0.00	0.24	0.21	0.43	
	0.15	0.13	0.00	0.00	3.30	0.00	0.00	0.00	1.26	3.23	0.92	0.63	0.63	0.21	1.18	

実験成績

図1は各6時間毎の尿量の変動である。分娩前には尿量に一定の傾向は認められないが、分娩後最初の6時間尿はほとんどの例で減少し、次いで再び増加傾向が認められる。

表2. 図2は各6時間毎の尿中 Pd. 値である。分娩直前に nadir を呈し、分娩時増加、分娩後は経時的減少を呈している。1例のみではあるが、分娩72時間前より蓄尿した例では、尿量と平行した波状の変動が認められる。

図3は尿中 Pd. の変動を mg/dl (すなわち、尿 100ml 中の Pd. の量) と表現単位を変えて表わしたもので、各例ともそれぞれ値に差が認められるが、7例中5例に分娩直前6時間の尿中 Pd. 値は、分娩時のそれよりも低い。さらにまた、分娩72時間前から蓄尿できた1例では mg/6 hours での表現単位でみられた著明な波状の変動が同様に認められる。

表2. 図4は estriol 投与による尿中 Pd. の変動で、分娩時の尿中 Pd. は分娩直前のそれよりも高く、1例のみではあるが分娩68時間前より蓄尿できた1例では先きの estriol を投与しなかった例に認められた波状の変動はなく、低値のまま分娩に至っている。分娩後は経時的減少傾向を呈した。

図5は尿中 Pd. の変動を mg/dl の表現単位を使

って表わしたもので、分娩直前から分娩時にかけて尿中 Pd. は増加傾向が認められる。また、分娩68時間

前より蓄尿できた1例では、同様に低値のまま分娩に至っている。

図1 自然陣痛群の尿量の変動 (ml/6hours)

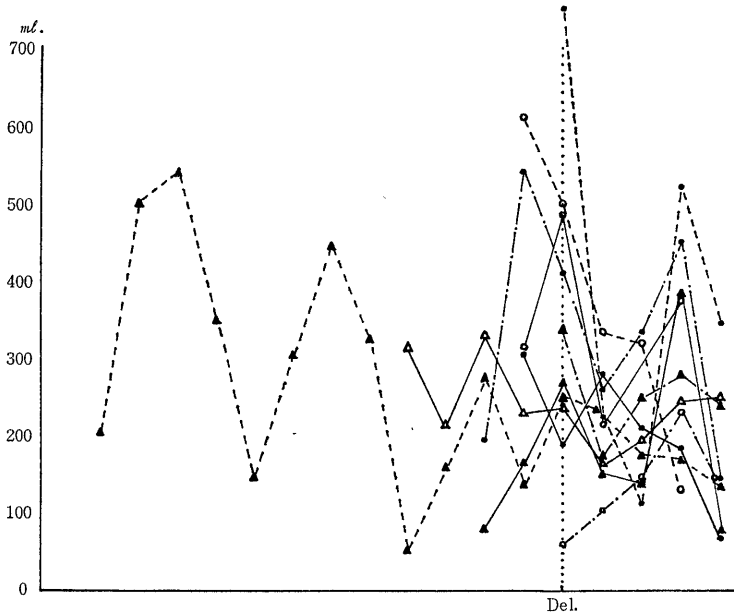


図2 自然陣痛群の6時間毎の尿中 Pd. の変動 (mg/6hours)

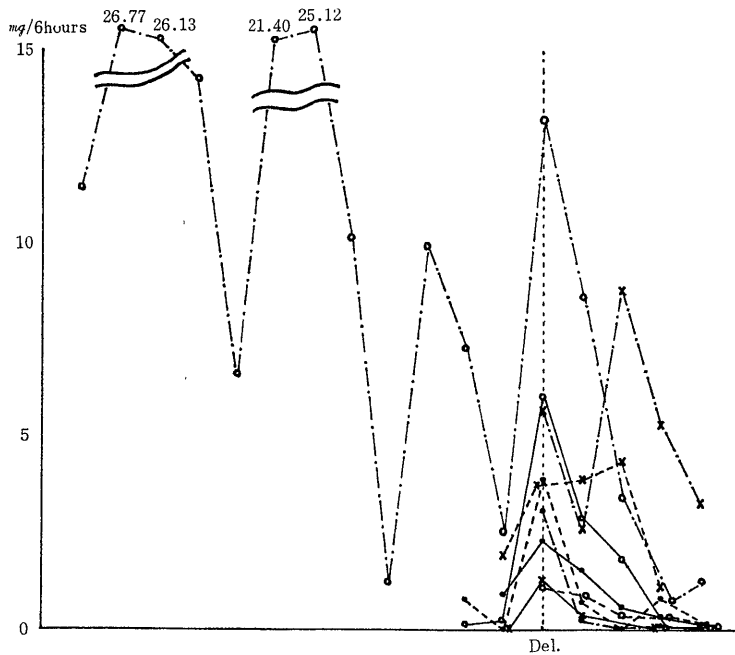


図3 自然陣痛群の6時間毎の尿中 Pd. の変動 (mg/dl)

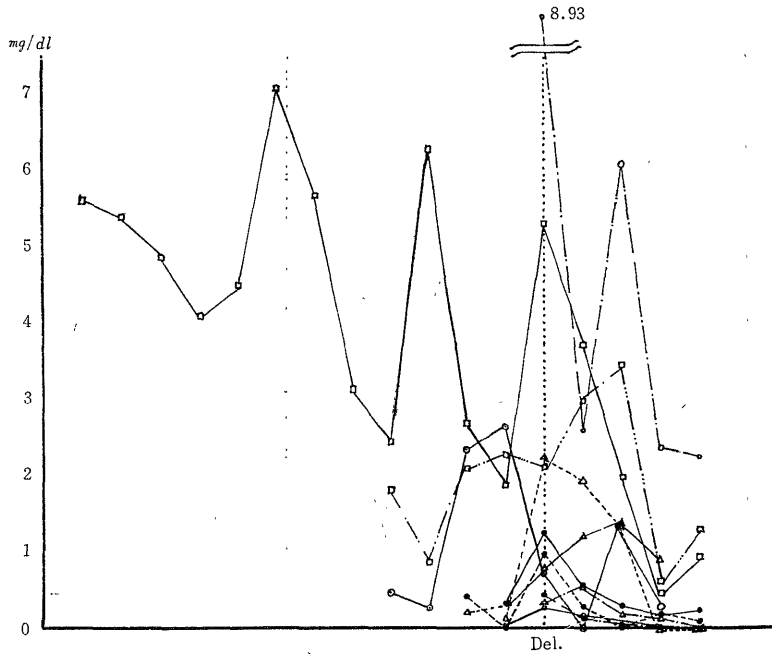


図4 estriol 投与群の6時間毎の尿中 Pd. の変動 (mg/6hours)

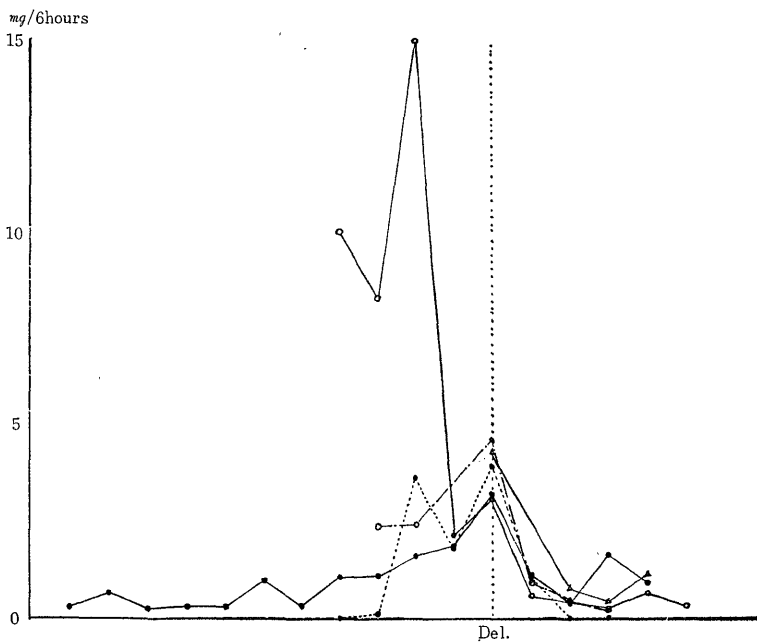
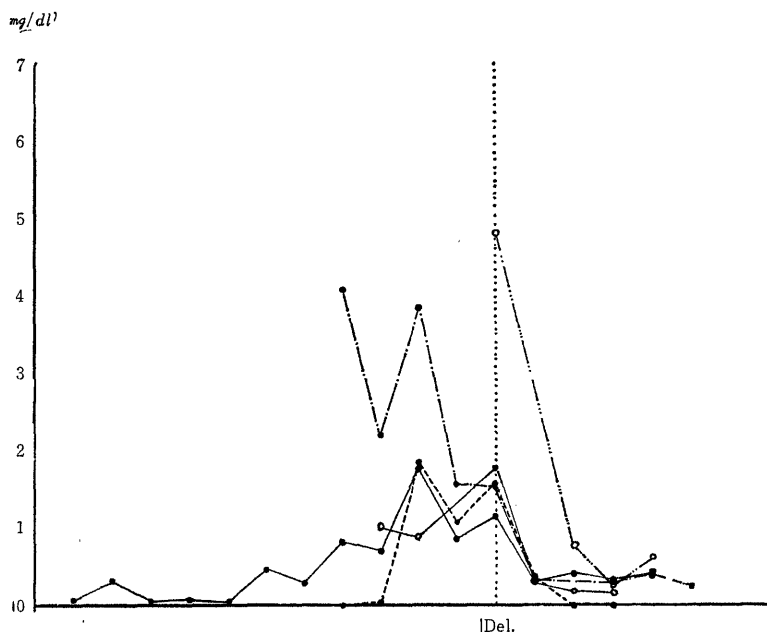


図5 estriol 投与群の6時間毎の尿中 Pd. の変動 (mg/dl)



考 察

従来、尿中ホルモンの表現単位は mg/day もしくは γ /day のように24時間尿を用いた表現が一般のものであった。しかしながら、実際面において24時間蓄尿は凡ての人、ことに健康な人とか外来通院患者にこれを課せることは種々の条件からもむづかしい。反面、尿中 Pd. (その他の尿中ホルモンも同様と思われるが) は日差変動が激しく、Klopper ら¹³⁾ は24時間尿で21.3%、48時間尿で16.6%と蓄尿時間を長くすることによってその日差変動は減少するが、それは臨床的には不都合であると指摘している。そこで彼らは患者にある一定の状態を荷し、その2時間尿を採尿し、24時間に換算したものと、普通に集尿した24時間尿、48時間尿についてそれぞれの偏異係数を求めたところ、蓄尿時間を長くした方が偏異係数が小さかったと述べている。また、Scommegna ら¹⁴⁾ は腎機能が正常の場合に、creatinine の分解産物である creatinine の排泄はほぼ一定していることから、早朝尿を用い Pd./creatinine ratio の表現単位を使用している。尿中ホルモンを測定する際に、できれば1回随意尿で測定できることは理想であるが、尿中ホルモンには先きにも記述したように日差変動¹³⁾¹⁵⁾があり、さらにまた日内変動¹⁶⁾も認められる。これら変動は体内での分泌の変

動であるが、尿中ホルモンでは排泄の変動も考えられるのではないかと。Timonen ら¹⁷⁾ は生理的範囲内での尿量の変動は estrogen 排泄に影響を与えないが、人工的に水過剰の状態にするとわずかに estrogen 排泄が増加し、次いで antidiuretic hormone (ADH) 分泌増加のために尿量が減少するが、この ADH は下部ネフロンでの再吸収を促進させるとともに、上部ネフロンでの estrogen 再吸収を増加させる。したがって、過剰水負荷とか脱水、また利尿剤使用による末梢浮腫液の動員はある程度 estrogen 排泄を変動させるので数時間という間隔での採尿時は、こうしたことを十分に考慮に入れるべきだと指摘している。これとは別に、Bird ら¹⁸⁾ は妊婦に利尿剤を投与しても母体尿中 estriol の排泄に変動を認めなかったと述べている。

著者は今回、その実験計画において6時間蓄尿を行ない、その表現単位を mg/6 hours とした。その目的については先きに述べたが、この蓄尿方法について検討してみると、図1にみるごとく分娩直前では各例においてその尿量に一定の傾向はなく不定に変動しているが、分娩直後の6時間尿では10例中8例にその尿量減少をみている。次いで徐々に尿量は増加している。Franklin¹⁹⁾ は一連の実験において、子宮が収縮あるいは弛緩した時に生じる求心性刺激によって反射

性に腎皮質血流量が減少することを指摘している。尿量は腎糸球体での濾過と尿管での再吸収によって決められると言われているが、腎皮質血流量の減少は腎糸球体濾過の低下をひきおこすものと考えられる。それにもかかわらず尿量は分娩直後6時間尿よりも分娩時のそれの方が多いということは、再吸収能の低下が生じているのではないかと想像される。ひいては尿中ホルモン再吸収の低下が考えられる。Jewelewiczら²⁰⁾は oxytocin 誘発陣痛と自然陣痛時の plasma estriol および plasma creatinine について観察し、前者においては plasma estriol は有意に増加したが、後者においては15例中2例のみが増加し、さらに彼らは renal clearance に注目して、estriol および creatinine clearance を計算したところ、自然陣痛においては尿量の変動は不定であったが、plasma estriol, plasma creatinine はほぼ一定で両 clearance は同じ方向性に変化し、陣痛進行とともに低下傾向を示した。このことは、clearance の式 $U \cdot V / P$ (U: 尿中濃度, V: 尿量, P: 血中濃度) より P はほぼ一定であることから、U・V の低下すなわち尿量もしくは尿中 estriol の低下あるいはその両者共の低下が考えられる。一方、oxytocin 誘発陣痛では尿量の急激な低下を示し、尿中 estriol は尿量と逆方向に変動し、clearance の急速な低下が認められたと報告している。そして、この実験から oxytocin に anti-diuretic action および vasoconstrictive action が考えられ、その結果として glomerular filtration rate の低下をひきおこしているのではなからうか。さらに estriol および creatinine の尿管分泌への作用、尿路の筋弛緩、拡張による死腔の形成も想像されるのではないかと述べている。さらに彼ら²¹⁾は同様の実験において oxytocin 使用によって血中 estriol の増加を認め、これは oxytocin が fetoplacental units での酵素系の活性を高め、estriol 産生を高めるのか、または胎盤もしくは貯蔵部位からの血中への放出を高めるのではないかと述べている。著者の実験では、10例中2例 (Y. O., A. Y.) に oxytocin を分娩時使用しているが、2例とも分娩時の尿量はその直前の尿量よりも増加している。

このように、分娩時の蓄尿、ことに短時間蓄尿は安静時の蓄尿と違い、種々の因子および使用薬剤の影響を受けることになる。したがって、Timonenら¹⁷⁾が指摘しているように短時間蓄尿にはそうしたことを充分考慮して実験を行なう必要がある。ことに尿中 Pd. でもって生体内 progesterone の動態を知ろうとする時はなおさらのことである。

さて、今回著者は尿中 Pd. の分娩時を中心とした変動を、従来の mg/day という単位をさらに細かく区切って mg/6 hours という単位で追究したところ、分娩直前6時間で nadir を示し、分娩後は経時的に減少しているのを認めた。この分娩直前6時間の尿中 Pd. が nadir を呈することの解釈として、分娩前は漸次減少傾向にあったものが、分娩時に何らかの機序で progesterone が貯蔵部位から放出され、それが尿中 Pd. の増加として表現されたものか、あるいは尿量の変動が尿中 Pd. 排泄に影響を及ぼしたものか。そこで、著者は尿量の影響を除いた尿中 Pd. のみの変動をみるべくその表現単位を mg/dl とした。測定すべきホルモンが尿量と無関係に尿中に排泄されるならば、mg/6 hours という表現はまさにそのホルモンそのものの動態をみていることになる。しかし、測定すべきホルモンの排泄が尿量の影響を受けているならば、mg/6 hours という表現よりもむしろ単位尿量中のホルモン量、例えば mg/dl という表現単位の方が適切なのではなからうか。この表現単位を用いて尿中 Pd. の変動を表わしたものが図3である。これによると、各例ともそれぞれ値に差が認められ、また個々の例においても変動があるが、やはり分娩直前6時間の尿中 Pd. 値は分娩時のそれよりも低かった(7例中5例)。すなわち生体内 progesterone の量は、分娩時はその直前よりも増加していることが窺い知れる。さらに一例のみの分娩72時間前より蓄尿しえた例では、各6時間毎の尿中 Pd. は 1.85~7.01 mg/dl で、mg/6 hours での表現でみられたと同様の著明な波状の変動が認められた。これは尿中 Pd. ひいては尿中ホルモンの rhythmical な排泄が行なわれているのではないかと考えられる。この点については、なお今後の検討が必要である。

著者はさらに estriol 80 mg を投与し、その時の各6時間毎の尿中 Pd. を追究してみた。例数が少ないので結論めいたことは言えないが、estriol 投与により尿中 Pd. が非投与群に比し低値の傾向がみられ、分娩後もその減少が急峻であるようにみられる。また、一例のみの分娩68時間前より蓄尿しえた例の尿中 Pd. の変動は、非投与群の長時間蓄尿例にみられた rhythmical な波状の変動はみられない。分娩前 estriol の大量投与によって、分娩後乳汁分泌の抑制されることが最近教室で観察されている²²⁾。このように、estriol 投与により尿中 Pd. の排泄低下、乳汁分泌抑制がひきおこされるが、その解釈として negative feedback の short loop および long loop という考え方をとり入れれば、ステロイド投与による下位臓

器でのステロイド生合成の抑制, および上位中枢 (この場合, prolactin か?) への抑制効果ということで説明されるのではないかと考えられるが, なお今後の研究が待たれる。

結 論

分娩時を中心とした尿中 pregnanediol の変動は, 分娩直前に nadir を呈し, 分娩時上昇, 分娩後は経時的に減少していった。分娩前に estriol 80 mg を投与した場合, 非投与例にくらべて尿中 Pd. は低値の傾向が窮えた。

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の謝意を表すると共に, 種々御協力戴いた教室員各位ならびに病棟看護婦の皆様から感謝いたします。

文 献

- 1) 中嶋 晃 : 日産婦誌, 21, 439 (1969).
- 2) Acevedo, H. F., Strickler, H. S., Gilmore, J., Vela, B. A., Campbell, E. A. & Arras, B. J. : Am. J. Obst. & Gynec., 102, 867 (1968).
- 3) DEWatteville, H. : J. Clin. Endocr., 11, 251 (1951).
- 4) 石塚直隆・鈴木正英 : 医学のあゆみ, 59, 321 (1966).
- 5) Miller, M. D. & Marshall, J. M. : Am. J. Physiol., 209, 859 (1965).
- 5) 鈴木雅州・千村哲朗 : 産婦の世界, 20, 383 (1968).
- 7) 我妻 堯 : 産婦の世界, 19, 1110 (1967).

- 8) Pinto, R. M., Lerner, U., Pontelli, H. & Rabow, W. : Am. J. Obst. & Gynec., 102, 333 (1968).
- 9) 加藤宏一 : 第22回日産婦総会宿題報告要旨, (1970).
- 10) Karim, S. M. M., Trussell, R. R. & Hillier, K. : J. Obst. & Gynec. Brith. Cwlth., 76, 769 (1969).
- 11) Embrey, M. P. : J. Obst. & Gynec. Brith. Cwlth., 76, 783 (1969).
- 12) 藤原 徹 : 十全医学会誌, 80巻1号に掲載予定
- 13) Klopper, A., Wilson, G. & Cooke, I. : J. Endocr., 43, 295 (1969).
- 14) Scommegna, A. & Chattoraj, S. C. : Obst. & Gynec., 30, 242 (1967).
- 15) Venning, E. H. : Endocrinology, 21, 711 (1937).
- 16) Pincus, G. : J. Clin. Endocr., 5, 291 (1945).
- 17) Timonen, S., Hirvonen, E. & Sokkanen, R. : Acta endocr., 49, 393 (1965).
- 18) Bird, C. C. & Reeves, B. D. : Am. J. Obst. & Gynec., 105, 552 (1969).
- 19) Franklin, K. J. : Lancet, 263, 1141 (1952).
- 20) Jewelewicz, R., Bassett, M. & Levitz, M. : J. Clin. Endocr., 29, 1539 (1969).
- 21) Jewelewicz, R. & Levitz, M. : J. Clin. Endocr., 27, 648 (1967).
- 22) 赤須文男・紺谷昭哉・千鳥哲也・藤原 徹・浮田 俊彦 : 日産婦臨床大会, 講演抄録集, p. 100 (1970).

A b s t r a c t

The mechanism of the onset of labour remains yet to be not elucidated. The fact that urinary pregnanediol values tend to decrease before delivery, might be related with the onset of labour.

The previous reports concerning the changes of urinary pregnanediol levels were made all on daily changes (mg/day).

In the present paper, urinary pregnanediol excretions were measured every 6 hours so as to investigate the changes of urinary pregnanediol levels before and after delivery.

The results obtained were as follows: The nadir of urinary pregnanediol value just before delivery, increase at delivery, and then gradual decrease after delivery were observed in the majority of cases. In the cases having 80 mg Estriol before delivery, pregnanediol levels were inclined to lower, compared with the cases not injected. In order to examine the effect of urine volume on the excretion of urinary pregnanediol, we used the unit mg/dl which excluded the effect of urine volume. The results obtained were the same.