

妊娠時黄体ホルモン代謝過程に於ける胎盤、 肝の意義に就いて

On the Significance of Placenta and Liver in the Course of Progesterone
Metabolism during Pregnancy

京都府立医科大学産婦人科教室（主任 沢崎千秋教授）

兼 田 貢 Mitsugu KANEDA

目 次

- I ま え が き
- II 実験方法
- III 実験成績並びにその考按
 - (1) 成熟婦人尿中 Pregnanediol 量
 - 1) 正常非妊婦
 - 2) 正常妊婦
 - 3) 妊娠中毒症患者
 - (2) Progesterone 負荷成熟家兎尿中 Pregnanediol 量
 - 1) 正常家兎
 - 2) 肝障害家兎
 - i 4 塩化炭素投与時
 - ii 蟻酸アリル投与時
 - iii 総胆管結紮時
 - 3) 卵巣、副腎剔除家兎
 - i 両側卵巣剔除時
 - ii 両側副腎剔除時
 - iii 両側卵巣並びに副腎剔除時
- IV む す び

I ま え が き

Progesterone (以下 Prog) は、その生物学的作用の研究に比べて、代謝面の知見は、極めて少い。即ち Prog は主として卵巣、胎盤は勿論、副腎皮質からも分泌されているといわれているが、その体内での代謝過程については、未だ不明なところが少なくない。歴史的にみて、1929 年に Pregnane-3 (α), 20 (α) diol が、妊婦尿に見出されて以来²⁾、1934 年には Butenandt^{3) 4)} により、黄体抽出物より、Prog が分離され、それは体内で、主として Δ^4 -3 Keton と 20 Keton の還元

体として、代謝される事が考えられるに至り、Pregnanediol (以下 Preg) が Prog 代謝還元産物であることが次第に明かとなつて来た^{5) 6)}。しかし Prog より、体内の如何なる場所で、如何なる過程をとつて、Preg に変化するかという問題については、従来より主として肝が重要な役割を演ずると考えられて来た。即ち Engel⁷⁾ は Prog を家兎の皮下或いは門静脈に注射した結果、Clauberg 反応は後者の場合の方が弱く、又 Kochakian⁸⁾ 等は Prog ペレットの腸間膜移植により、明かに皮下注射よりも、Prog 不活化が迅速なることを認め、又 Selye⁹⁾ が肝の部分切除を施した白鼠に、Prog 腸間膜移植を行つた結果、その麻醉作用の低下を来することから、いずれも肝における Prog 不活化が著明なことがうかがわれる。

然し Fischer¹⁰⁾ によれば、男子或いは卵巣剔除婦人及び成熟婦人に、Prog を筋注、経口及びバツカルの3投与方式で与え、尿中 Preg を測定したところ、いずれも Preg 排泄量に差がないことを認めており、慢性肝疾患時 Prog 量は正常時に比べて、却つて増加するという報告もあり、又 Zondek¹¹⁾ は in vitro での肝組織 Prog 不活化作用を証明し得なかつた。而して Prog の肝代謝に関する部位的検索として、足立氏等¹²⁾ は TCA サイクルの脱水素酵素系を含む肝細胞ミトコンドリアが重要な関係を有することを示唆しているが、未だ詳細は明かでない。

以上の如く、生体内で行われる Prog 代謝には、先ずその産生には卵巣は勿論のこと、特に妊娠時には胎盤の重要性が考えられるので、著者は

先ず Prog 代謝に対する胎盤の存在意義を知るため、非妊婦と妊婦との Preg 量を比較すると共に、妊娠時逐月 Preg 量の推移を検討し、次に Prog→Preg 過程の場として肝が重要な意味をもっていることはわかるが、実際肝のどの部分が主として代謝過程に関係が深いかということについては不明の点も多いので、妊娠中毒症時 Preg 量を正常妊娠時と比較検討することにより、肝障害と Preg 量変動との関係を検索し、一方この妊娠中毒症時 Prog 代謝特異性の裏付として、動物実験で、人工的肝障害を起した場合に、Preg 排泄に如何なる影響があらわれ、又肝の病理組織学的所見との間に如何なる関係があるかを調べると共に、他方両側卵巢並びに副腎を夫々単独に、或いは両者共に剔除した時の尿中 Preg 量を測定することにより、現在まで該方面の盲点であつた卵巢、副腎等の機能と Prog 代謝との関連性についても検討を加えた。以下実験の概要を述べる。

II 実験方法 (表 1, 図 1, 2)

酸加水分解により、Na-Preg より遊離 Preg を測定する Guterman-Watte 法¹³⁾ 並びに Stimmel 法¹⁴⁾ を用いた。即ち Na-Preg の加水分解、並びに toluene により抽出、次いで不純物の沈澱、蒸発乾固、更に液体クロマトグラフにより、Preg の分離を行い、之れを蒸発乾固して ethyl alcohol に溶解し、その残渣 (Preg 結晶) を濃硫酸に溶解し、40 分後に呈色被検液を分光光度計 (エルマ III 型) で比色定量した。

なお純品 1.0mg を用いた吸光曲線は図 1 に示す通りで、波長 $420\text{m}\mu/410\text{m}\mu > 1$ となっており、Stimmel によれば、硫酸呈色反応に於ける Preg の $420\text{m}\mu/410\text{m}\mu$ の spectral ratio > 1 であるが、他の Steroid の spectral ratio < 1 であるので、spectral ratio > 1 なる時は、Preg と判定して差支えない。而してその標準曲線は図 2 に示した如く、Preg 濃度と吸光度との間に略々直線的関係が認められるので、最小自乗法に依り、其の直線の方程式を求めると、 $C = -0.016 + 1.63E$ となる。但し C は原濃度を 1mg とし、倍進稀釈的に以下 0.5mg, 0.25mg, 0.125mg の 4 濃度を取り、E は optical density をあらわす。即ちこの式より E を測定することにより、Preg 濃度 C を直ちに算出することが出来

表 1 Pregnanediol 定量法 (前山変法)

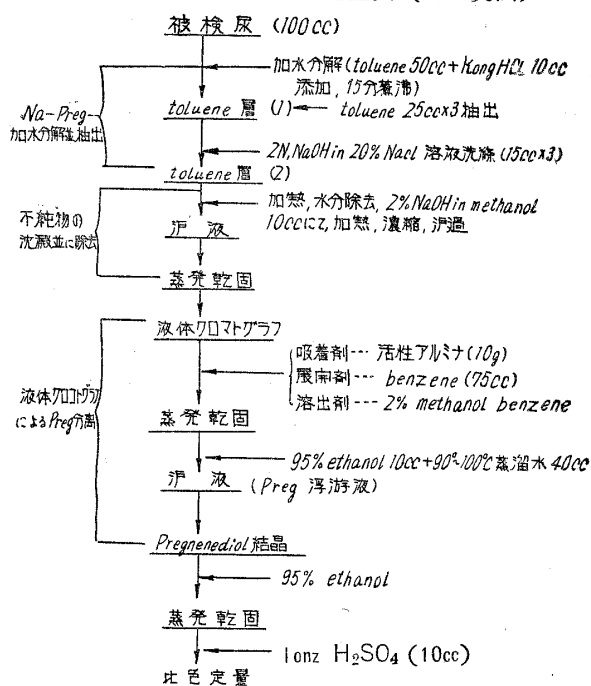


図 1 Spectral Absorption Curve of Sulfuric Acid Color Test of Pregnanediol (1.0mg) (40 分値)

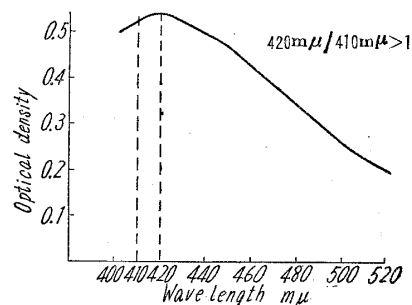
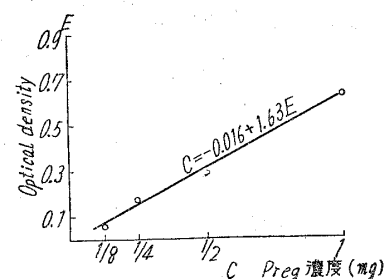


図 2 Standard Curve (420mμ)



る。なお Cuvette の液層は 1.0cm と一定にした。

被検尿については、100~200cc を用い、防腐剤として toluene を少量混入し、採尿後直ちに加水分解を行った。又酸化アルミナは、活性度の高いクロマト用アル

ミナ（和光製）を用いた。又家兎実験に際しては、体重2000g以上の雌家兎を用い、Progは油性40mgを筋注し、その後0～36時間並びに36～72時間尿採取して実験に供した。なお対照として、無処置正常家兎について実験を行うと共に、全例Prog負荷前36時間尿のPreg量をも定量した。

III 実験成績並びにその考按

(1) 成熟婦人尿中 Pregnanediol 量

1) 正常非妊婦（表2, 図5）

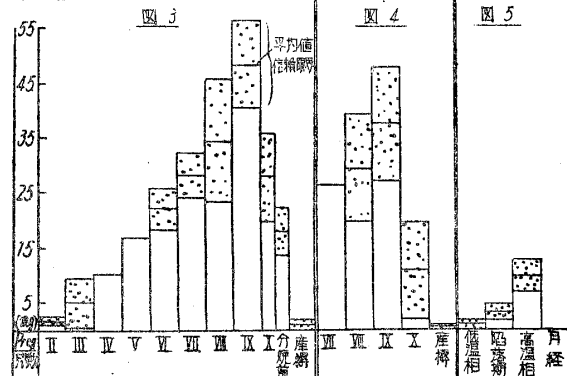
定型的基礎体温曲線を示す正常婦人5例の24時間尿について、略々逐日Preg量を測定し、低温相、陥落期、高温相の3期のPreg量を検討せる結果、総排泄量は低温相では0.1～1.3mg, 平均0.7mg, 陥落期では1.2～4.8mg, 平均3.0mg, 高温相では6.5～12.5mg, 平均9.5mgであり、高温相では低温相及び陥落期に対して、有意の増加を示している。又月経時にはPreg排泄を認め得なかつた。

2) 正常妊婦（表2, 図3）

各月5例（但し妊婦4カ月、5カ月は4例）、分娩前については、分娩前3日前から分娩開始迄の尿により測定した結果、妊娠3カ月迄は平均3.7mg/day程度であるが、4カ月以後急増し、6カ月では18.3～25.7mg/day, 平均22.0mg/dayで、3カ月以前の値に比べて有意の増

表2 正常妊娠、妊娠中毒症及び正常非妊婦の Pregnanediol 量

例	正 常 妊 婦										妊 娠 中 毒 症					正 常 非 妊 婦				
	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ	Ⅷ	Ⅸ	Ⅹ	産 後	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	産 後	低 温 相	過 期 相	過 期 相	月 経	
1	2.8	5.7	10.1	14.3	22.3	25.0	35.2	32.7	44.9	1.4	25.2	20.8	42.3	6.8	1.1	0.5	1.5	12.7	0	
2	1.5	6.3	8.3	/	18.6	32.8	39.7	48.3	40.3	0.2	/	32.3	32.1	12.3	0.6	0.7	2.5	9.2	/	
3	3.2	3.9	/	17.6	20.4	30.5	35.7	38.6	44.9	1.0	28.3	40.2	40.3	5.3	0.8	1.0	4.8	6.5	0	
4	2.2	7.8	/	18.2	23.8	28.6	34.9	47.6	42.4	0.2	23.6	35.8	13.8	0.1	0	3.1	10.5	/	/	
5	0.8	2.9	12.3	/	25.1	23.7	30.6	50.7	33.4	0.5	/	29.2	28.4	15.6	0.3	1.2	3.5	8.7	0	
平均値	2.1	5.3	10.2	16.7	22.0	28.1	33.7	34.3	41.6	0.7	26.2	29.2	36.9	10.8	0.6	0.7	3.0	9.5	0	
信頼限界	±1.2	±4.0	±3.7	±4.1	±1.2	±7.7	±7.9	±2.7	±2.7	±9.6	±10.1	±2.7	±0.6	±1.8	±3.0	±3.0	±3.0	±3.0	±3.0	



加を示している。9カ月では39.9～55.3mg/day, 平均47.6mg/dayで最高値を示すが、10カ月になると19.7～35.5mg/day, 平均27.6mg/dayで、逆に有意の減少を示し、分娩前になると更に13.6～22.0mg/day, 平均17.8mg/dayに減少、分娩を経過して産褥に至れば急減している。なお産褥時には第5日まで逐日測定した結果0～1.4mg/day, 平均0.7mg/dayとなり、妊娠中に比べて極めて低値を示していることがわかる。

3) 妊娠中毒症患者（表2, 3, 図4, 6, 7, 写真1）

妊娠中毒症時Preg量を逐月比較検討してみると、9カ月では26.8～47.0mg/day, 平均36.9mg/dayで最高

表 3

重	症例	妊娠月数	自覚症状	HSP (45分値)	Preg量 (mg)		備考
					妊娠	産褥	
症	1	X	浮腫 頭痛	14.0	6.8	1.1	子癇前症
	2	X	浮腫 視力障害	17.2	5.3	0.8	子癇前症 (双胎)
	3	X	浮腫	8.4	12.3	0.6	
	4	X	浮腫	5.2	13.8	0.1	
	5	VII	浮腫	3.0	20.3	0.3	死産
平均値				9.6	11.7	0.6	
信頼限界				±0.7	±7.5	±0.5	
軽	1	K	浮腫	3.0	32.1	0.4	
	2	VII	下肢しびれ感	2.0	23.6	0.3	
	3	VIII	浮腫	8.4	20.8		
	4	K	全身倦怠	6.5	28.4	0.1	
	5	K	浮腫	7.0	35.8		
平均値				5.4	28.1	0.3	
信頼限界				±3.4	±7.9		
軽	1	VIII	浮腫	4.0	40.2		
	2	K	浮腫	2.5	40.3	0.3	
	3	VIII	浮腫	6.0	32.3		
	4	K	全身倦怠	4.6	48.3	0.1	
	5	VIII	浮腫	4.9	29.2		
平均値				4.4	38.1	0.2	
信頼限界				±1.4	±9.0		

昭和 32 年 9 月 1 日

兼 田

1111-65

図 6 晩期妊娠中毒症に於ける Pregnanediol 及びヘパトサルファレン値

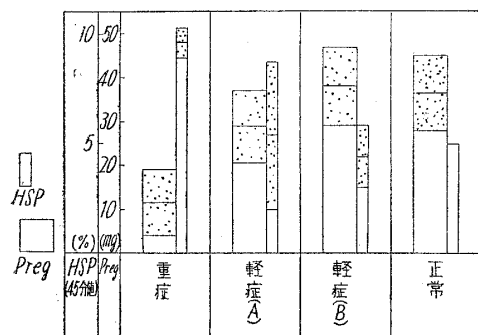


図 7 Pregnanediol, ヘパトサルファレンの相関々係

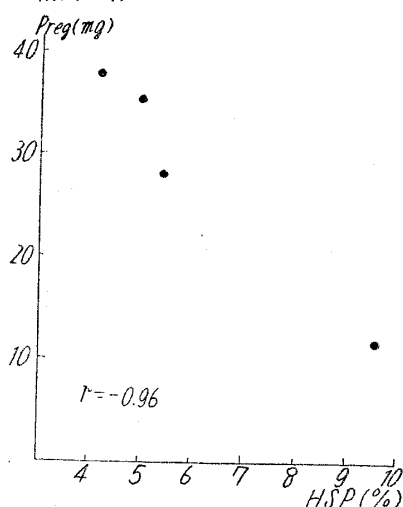
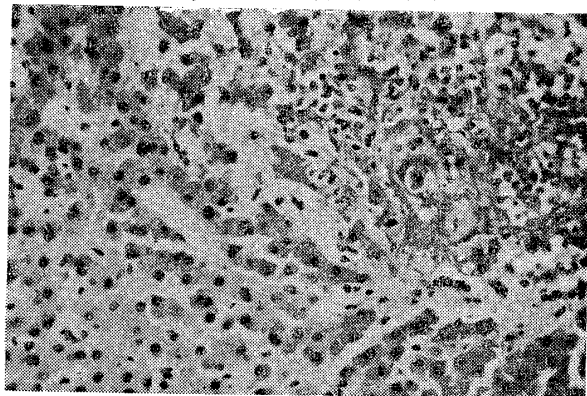


写真 1 子 癩 肝 (人)



値を示し、10 カ月になると $2.1 \sim 19.5 \text{ mg/day}$, 平均 10.8 mg/day で、有意の急減を示し、分娩を経過して産褥に至ると、更に著減して $0.4 \sim 0.8 \text{ mg/day}$, 平均 0.6 mg/day となつている。この様に中毒症時には、正常妊娠時に比べて、一般的に比較的低値を示す傾向がうかがわれる。一方晩期妊娠中毒症をその症状の軽重より分類し

て、その各分類について、ヘパトサルファレン (以下 HSP) 値並びに Preg 量を比較検討してみることにする。即ち尿蛋白、血圧、浮腫の 3 徴候より、重症、軽症の 2 群に分け、軽症を更に 2 つに分類した。重症は尿蛋白 3% 以上、最高血圧 160 以上、浮腫を全身に認めるもの、軽症を A, B に分け、A 群は上記 3 徴候の中 2 つを、B 群は 1 つを現わすもので、表 3 に示す如く、重症型では、HSP $8.9 \sim 10.3\%$, 平均 9.6% , Preg は $4.2 \sim 19.2 \text{ mg/day}$, 平均 11.7 mg/day , 軽症 A では、HSP は $2.0 \sim 8.8\%$, 平均 5.4% , Preg は $20.2 \sim 36.0 \text{ mg/day}$, 平均 28.1 mg/day で、HSP, Preg 共に正常値と著差はない。軽症 B では、HSP $3.0 \sim 5.8\%$, 平均 4.4% , Preg は $29.1 \sim 47.1 \text{ mg/day}$, 平均 38.1 mg/day で、何れも正常と殆んど差異はない。ところで HSP 値と、Preg 量との関係をみると、図 7 の如くその相関係数 $r = -0.96$ となり、その両者の間には有意の逆相関のあることが認められる。

以上要するに、正常非妊婦では、月経周期を司るホルモンは、Estrogen と Prog であり、Prog の産生場所としては、黄体が主役を演じている事は周知であり¹⁵⁾ 16)、本実験でも BBT 高温相に Preg 量の有意の増加をみたことは当然のことといわねばならない。然し低温相に於ても、4 例に少量の Preg を認めた事は、排卵前既に卵胞液中に Prog の存在を示すものである。又妊娠時には一般に非妊時に比べて尿中 Preg 量が多く、特に胎盤が完成される 4 カ月以後それが著増することは、W. Pearlman & E. Cerceo¹⁷⁾ が胎盤より Prog 及びその代謝産物を抽出した事実よりしても、胎盤が Prog の産生場所として重要な役割を果していることがうかがわれる。此の事は著者等¹⁸⁾ が妊娠 7 カ月で、皮様嚢腫のため両側卵巣切除を行つた 1 例について、Preg 等を産褥時迄逐月測定した結果、正常妊娠時と殆んど差異の認めがたいことよりしても裏付けされる処である。勿論妊娠により、副腎皮質が肥厚する事実からしても、妊娠中増量 Prog の一部は副腎に由来するものもあろうが、Preg が妊娠 7 カ月では平均 28.1 mg/day , 9 カ月では実に平均 47.6 mg/day と有意の著増を示している事より、妊娠時 Preg 量に及ぼす胎盤の重要性を認めないわけにはいかない。又 9 カ月を最高として、10 カ月にはむしろ減少しているが、分娩が近づくと更に減少し、分娩による胎盤排出に伴い、Preg が殆んど消失することは、上述の胎盤での Prog 産生を裏書する更に有力な根拠を与えると共に、分娩が近づくと、胎盤の機能が低下する

と云う事実を示すものといえよう。

次に妊娠中毒症については、Browne, Henry & Vennig¹⁹⁾ 以来多くの学者により Prog が低値を示すことが認められ、此の減少傾向は、Prog の生産、代謝、排泄の異常、即ち胎盤、副腎、肝、腎の器質的变化と符合する事は既に認められているところであるが、本実験に於ても、中毒症全体として Prog 量を正常妊娠時と対比検討すると、妊娠 8, 9 カ月では有意の減少は認めがたいが、10 カ月には明かに正常妊娠時に比べて有意の低値を示し、又重症型では更にその傾向が強くなり、特に子癇前症は極めて低値を示す。この際 HSP は平均 9.6 で約正常の 2 倍に達し、特に子癇前症は高い値を示し、然かも前述の如く、HSP と Prog との間には有意の逆相関関係が存する。勿論 HSP は一般に肝障害の程度或は臨床症状の軽重とは必ずしも一致するものではないが、本実験では病理組織学的にも写真 1 の如く出血性乃至貧血性壊死、主として部分的に肝小葉周辺部細胞の各種変性、肝細胞索の解離等が証明され^{20) 21)}、妊娠中毒症時、特に重症型における Prog 量の著減は肝小葉周辺部の病変に由来することがうかがわれ、ひいては同時に HSP の変動もその部の病変と一定の関係にある如き印象をうけるものである。

(2) Progesterone 負荷成熟家兔尿中 Pregnanediol 量

1) 正常家兔 (表 4, 図 8)

表示の如く、負荷後の成績は、之れを 2 つに分け、上欄は見掛けの排泄量とし、負荷前に Prog の排泄を認め

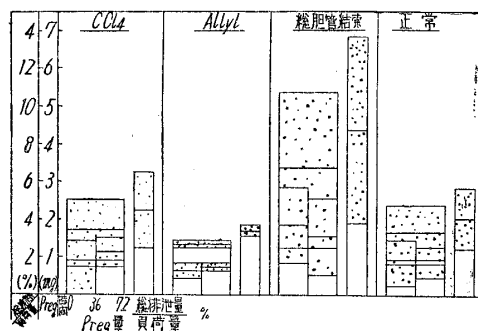
表 4 Progesterone 40mg 負荷(正常家兔)

家兔 番号	体重 (g)	注射前 36時間 値 (mg)	注 射 後			
			0~36 時間 (mg)	36~72 時間 (mg)	総排泄 量 (mg)	総排泄 量 (%) 負荷量
1	2300	0.2 0	0.6 0.4	1.1 0.9	1.7 1.3	3.4
2	2500	0 0	0.2 0.2	1.8 1.8	2.0 2.0	5.0
3	2350	0.3 0	0.8 0.5	0.5 0.2	1.3 0.7	1.6
4	2250	0.1 0	1.6 1.5	0.6 0.5	2.2 2.0	5.0
5	2400	0.1 0	1.0 0.9	0.4 0.3	1.4 1.2	3.1
6	2350	0.3 0	1.7 1.4	1.2 0.9	2.9 2.3	5.8
平均値	2358	0.2	0.8	0.8	1.6	4.0
信頼 限界	/	/	±0.6	±0.4	±0.7	±1.6

た場合は之れを差引いた値を真の排泄量として、下欄に記し、平均値、信頼限界は全て、下欄の数値より算出した。以下各表共いづれも同様に表示した。

正常家兔の場合、0~36 時間は 0.2~1.4mg/36hrs, 平均 0.8mg/36hrs, 36~72 時間は 0.4~1.2mg/36hrs, 平均 0.8mg/36hrs で、総排泄量 0.9~2.3mg/72hrs, 平均 1.6mg/72hrs であつた。又 [(0~72 時間・総排泄量/負荷 Prog 量 (40mg)) % (A/B%) の値は 2.4~5.6%, 平均 4.0% である。

図 8 肝障害時 Pregnanediol 排泄量 (Progesterone 40mg 負荷)



2) 肝障害家兔

i) CCl₄ 投与時 (表 5, 図 8, 写真 2)

肝小葉中心障害を起させるため、CCl₄ を体重 pro-kg 0.15cc を 1 回量とし、1 日 1 回 3 日間連続皮下注射した

表 5 Progesterone 40mg 負荷 (CCl₄ 投与家兔)

家兔 番号	体重 (g)	注射前 36時間 値 (mg)	注 射 後			
			0~36 時間 (mg)	36~72 時間 (mg)	総排泄 量 (mg)	総排泄 量 (%) 負荷量
7	2500	0.1 0	0.6 0.5	0.7 0.6	1.3 1.1	2.9
8	2400	0.3 0	0.9 0.6	1.3 1.0	2.2 1.6	4.1
9	2300	0.1 0	0.2 0.1	1.6 1.5	1.8 1.6	4.0
10	2350	0.2 0	1.8 1.6	1.4 1.2	3.2 2.8	7.0
11	2325	0.3 0	0.9 0.6	1.3 1.0	2.2 1.6	3.9
平均値	2375	0.2	0.7	1.1	1.7	4.4
信頼 限界	/	/	±0.7	±0.4	±0.8	±2.0

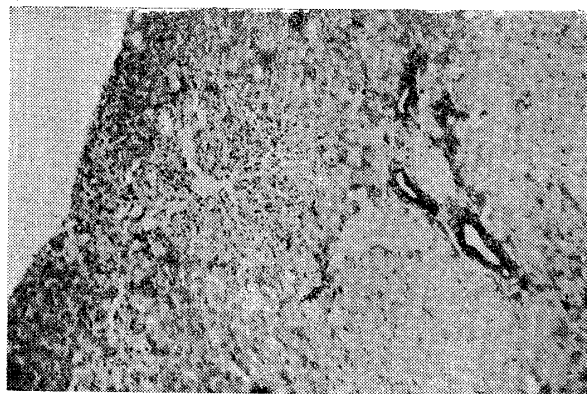
結果、0~36 時間は 0~1.4mg/36hrs, 平均 0.7mg/36 hrs, 36~72 時間は 0.7~1.5mg/36hrs, 平均 1.1mg/36 hrs, 総排泄量は 0.9~2.5mg/72hrs, 平均 1.7mg/72hrs であり、A/B% は 2.4~6.4%, 平均 4.4% であつた。実

昭和 32 年 9 月 1 日

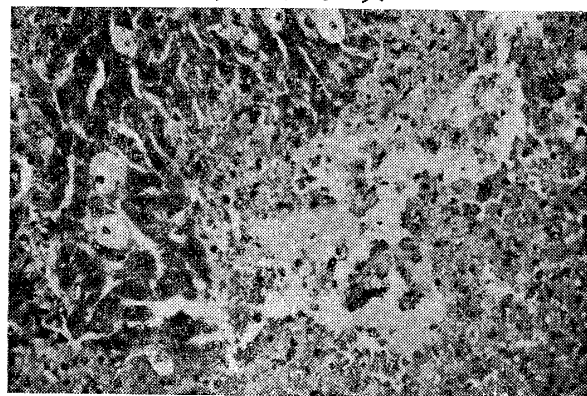
兼 田

1113-67

験終了後直ちに屠殺して、病理組織学的に肝障害の程度を精査した結果、肝小葉中心部の壊死が著明であつたが、周辺部細胞の変化は軽度であつた。

写真 2 CCl₄ 障害 (家兎肝)

拡大写真

表 6 Progesterone 40mg 負荷
(蟻酸アリル投与家兎)

家兎 番号	体重 (g)	注射前 36時間 値 (mg)	注 射 後				総排 泄量 (%)
			0~36 時間 (mg)	36~72 時間 (mg)	総排泄 量 (mg)	負荷量	
12	2300	0.1	0.7	0.9	1.6	/	3.5
		0	0.6	0.8	1.4		
13	2450	0	0.8	0.5	1.3	/	3.3
		0	0.8	0.5	1.3		
14	2150	0.2	0.6	1.1	1.7	/	3.2
		0	0.4	0.9	1.3		
15	2300	0.1	0.7	0.8	1.5	/	3.3
		0	0.6	0.7	1.3		
16	2200	0	0.5	0.7	1.2	/	3.0
		0	0.5	0.7	1.2		
平均値	2280	0.1	0.6	0.7	1.3		3.3
信頼 限界	/	/	±0.2	±0.1	±0.1		±0.3

ii) 蟻酸アリル投与時 (表 6, 図 8, 写真 3)

肝小葉周辺部障害を起させるため、蟻酸アリル体重

pro-kg 0.075cc を生理食塩水 50cc に混じ、腹腔内に注射後 20 時間後より採尿し始めた。その結果 0~36 時間は 0.4~0.8mg/36hrs, 平均 0.6mg/36hrs, 36~72 時間では 0.6~0.8mg/36hrs, 平均 0.7mg/36hrs, 総排泄量 1.2~1.4mg/72hrs, 平均 1.3mg/72hrs で、A/B% は 3.0~3.6%, 平均 3.3% であつた。病理組織学的には、CCl₄ による肝障害時とは異り、肝小葉周辺部に壊死像を認めるが、中心部の変化は軽度であつた。

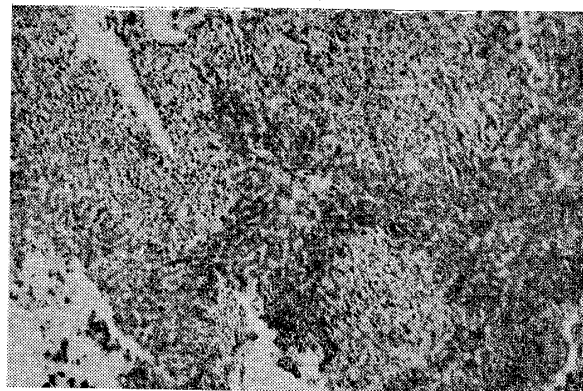
iii) 総胆管結紮時 (表 7, 図 8, 写真 4)

開腹術により、絹糸にて総胆管を結紮し、術後第 3 日から採尿を開始した。即ち 0~36 時間は 0.8~2.8mg/36 hrs, 平均 1.8mg/36hrs, 36~72 時間は 0.5~2.5mg/36 hrs, 平均 1.5mg/36hrs で総排泄量 1.3~5.3mg/72hrs, 平均 3.3mg/72hrs で、A/B% は 3.4~13.2%, 平均 8.3% であつた。なお病理組織学的には胆汁の鬱滞が見られるが、肝細胞に著変は認めなかつた。

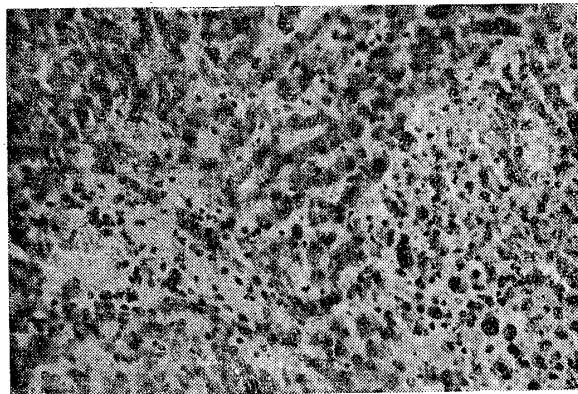
表 7 Progesterone 40mg 負荷
(総胆管結紮家兎)

家兎 番号	体重 (g)	注射前 36時間 値 (mg)	注 射 後				総排 泄量 (%)
			0~36 時間 (mg)	36~72 時間 (mg)	総排泄 量 (mg)	負荷量	
17	2400	0.1	2.1	1.6	3.7	/	8.4
		0	2.0	1.5	3.5		
18	2300	0	1.2	0.4	1.7	/	4.2
		0	1.2	0.4	1.7		
19	2500	0	1.0	1.5	2.5	/	6.3
		0	1.0	1.5	2.5		
20	2100	0.3	3.4	3.2	6.6	/	14.8
		0	3.1	2.9	6.0		
21	2325	0.2	1.9	1.7	3.6	/	8.0
		0	1.7	1.5	3.2		
平均値	2325	0.1	1.8	1.5	3.3		8.3
信頼 限界	/	/	±1.0	±1.0	±2.0		±4.9

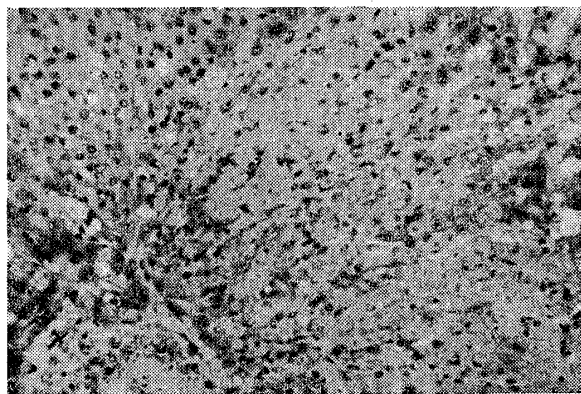
写真 3 蟻酸アリル障害 (家兎肝)



拡大写真



拡大写真



3) 卵巢副腎剔除家兎

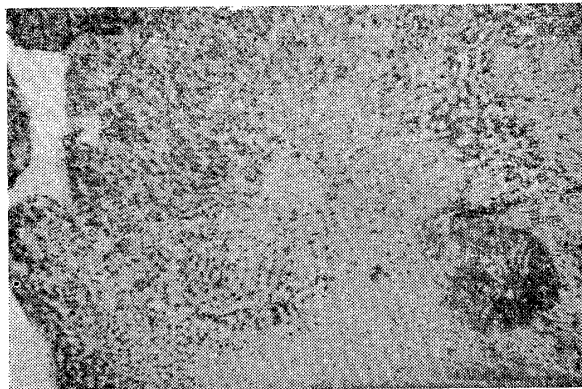
i) 両側卵巢剔除時 (表 8, 図 9)

両側卵巢を剔除し、術後第 5 日より実験に供した。その結果 0~36 時間は 0.1~1.5mg/36hrs, 平均 0.8mg/36hrs, 36~72 時間は 0.6~1.4mg/hrs, 平均 1.0mg/36hrs,

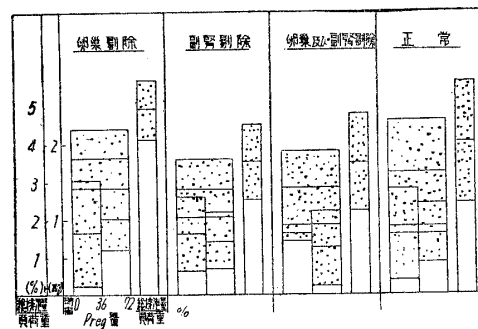
表 8 Progesterone 40mg 負荷
(卵巢剔除家兎)

家兎 番号	体重 (g)	注射前 36時間 値 (mg)	注 射 後			総排 泄量 (%)
			0~36 時間 (mg)	36~72 時間 (mg)	総排泄 量 (mg)	
22	2200	0	0.2	1.5	1.7	4.2
		0	0.2	1.5	1.7	
23	2400	0	1.3	0.6	1.9	4.9
		0	1.3	0.6	1.9	
24	2320	0.2	1.5	1.0	2.5	5.1
		0	1.3	0.8	2.1	
25	2300	0.1	1.0	1.0	2.0	4.5
		0	0.9	0.9	1.8	
26	2400	0.2	0.6	1.2	1.8	3.5
		0	0.4	1.0	1.4	
平均値	2324	0.1	0.8	1.0	1.8	4.4
信頼 限界	/	/	±0.7	±0.4	±0.4	±0.8

写真 4 総胆管結紮 (家兎肝)



総排泄量 1.4~2.2mg/72hrs, 平均 1.8mg/72hrs で,
〔総排泄量・0~72 時間/負荷 Prog 量 (40mg)〕%, A/
B% は 3.6~5.2%, 平均 4.4% であつた。

図 9 卵巢、副腎剔除時の Pregnanediol
排泄量 (Progesterone 40mg 負荷)表 9 Progesterone 40mg 負荷
(副腎剔除家兎)

家兎 番号	体重 (g)	注射前 36時間 値 (mg)	注 射 後			総排 泄量 (%)
			0~36 時間 (mg)	36~72 時間 (mg)	総排泄 量 (mg)	
27	2000	0.1	1.3	0.9	2.2	4.9
		0	1.2	0.8	2.0	
28	2320	0	0.6	0.5	1.0	2.6
		0	0.6	0.5	1.0	
29	2500	0.1	0.9	0.7	1.6	3.4
		0	0.8	0.6	1.4	
30	2273	0.1	0.9	0.7	1.6	3.4
		0	0.8	0.6	1.4	
31	2100	0	0.5	0.8	1.4	3.4
		0	0.5	0.8	1.4	
平均値	2239	0.1	0.8	0.7	1.4	3.5
信頼 限界	/	/	±0.3	±0.2	±0.4	±1.0

ii) 両側副腎剔除時 (表 9, 図 9)

副腎剔除は、2 次的に行い、2 回の手術は 5 日の間隔

昭和32年9月1日

兼 田

1115-69

行つた。なお副腎剔除後、断端及び周囲組織を焼灼し、両側剔除後3日目から実験に供したが、之等家兎は何れも術後2週間以内に全て死亡した。実験結果は0~36時間は0.5~1.1mg/36hrs, 平均0.8mg/36hrs, 36~72時間は0.5~0.9mg/36hrs, 平均0.7mg/36hrs, 総排泄量1.0~1.8mg/72hrs, 平均1.4mg/72hrsで、A/B%は2.5~4.5%, 平均3.5%であつた。

iii) 両側卵巣及び副腎剔除時 (表10, 図9)

先ず卵巣剔除を行い、5日後に副腎を剔除し、術後第3日から実験に供した。その結果0~36時間は0.7~0.9mg/36hrs, 平均0.8mg/36hrs, 36~72時間は0.1~1.1mg/36hrs, 平均0.6mg/36hrs, 総排泄量0.9~1.9mg/72hrs, 平均1.4mg/72hrsで、A/B%は2.2~4.8%, 平均3.5%であつた。

表10 Progesterone 40mg 負荷
(卵巣及び副腎剔除家兎)

家兎 番号	体重 (g)	注射前 36時間 値 (mg)	注 射 後				総排 泄量 (%)
			0~36 時間 (mg)	36~72 時間 (mg)	総排 泄量 (mg)	負荷量	
32	2150	0.2	1.0	0.6	1.6	—	3.0
		0	0.8	0.4	1.2	—	
33	2200	0.1	0.8	0.4	1.2	—	2.6
		0	0.7	0.3	1.0	—	
34	2400	0	0.8	1.4	2.1	—	5.3
		0	0.8	1.4	2.1	—	
35	2250	0.1	0.9	0.8	1.7	—	3.6
		0	0.8	0.7	1.5	—	
36	2200	0.2	1.0	0.6	1.6	—	3.0
		0	0.8	0.4	1.2	—	
平均値	2240	0.1	0.8	0.6	1.4	—	3.5
信頼 限界			±0.1	±0.5	±0.5	—	±1.3

以上要するに実験的肝障害家兎の尿中 Preg 総排泄量は CCl₄ 投与時には、平均 1.7mg/72hrs で、正常の 1.6mg/72hrs に比べて、有意差は認めがたいが、蟻酸アシルによる障害時には 1.3mg/72hrs で、比較的減少傾向がうかがわれ、一方総排泄量・0~72時間/負荷 Preg 量 (40mg) % (A/B%) もこの際 3.3% に低下し、正常の約 8 割強に減少していることは、それによる肝障害が主として肝小葉周辺部に強く起つていることも考え合せて、肝に於ける Prog→Preg 過程には肝小葉周辺部が重要な意義を有する如く考えられ、このことは一方前述の如く妊娠中毒症時にも主として肝小葉周辺部に病的変化が比較的強くあらわれ、同時に尿中 Preg 量も正常妊娠時に比べて一般に低値を示す事実とよく符

合し、Preg 不活化過程の一部として肝、時にその小葉周辺部が主要なる役割を演じていることがうかがわれる。唯こゝで少々奇異なる感をいだかせられるのは、同じく肝小葉周辺部を障害するといわれる総胆管結紮時に、Preg 総排泄量が逆に著増し、平均 3.3mg/72hrs, 又 A/B% も 8.3% と有意の増大をきたし、他方病理組織学的に検索してみても、胆汁の鬱滞以外には肝細胞に著変を認めなかつたことは、家兎では元來結紮により肝障害をきたすことが少く、又その障害も結紮後5日目頃には成程壊死巣が最も強く肝小葉周辺にあらわれると云われるが、それも鬱滞胆汁により肝細胞がおとられるため鏡上実際より一層高度の肝障害をきたしているが如く誤りやすいのであつて、寧ろ前2者による肝障害に比して軽度のものである^{(22)~(25)}。従つて Preg 量増大は肝細胞障害の軽度なるため従来いわれている如き Prog の腸肝循環回路の^{(26)~(27)}一部を機械的に中断した影響が主として表面に強くあらわれ、たとえ肝障害のための Preg 量に減少をきたしているとしても、それをおぎなつて余りあり、不活化された Prog は Preg として腸管を経る排泄経路を失い、大部分血中に移行し、腎より排泄されるに及んで尿中 Preg は正常時に比して著増するものと考えられる。以上の如く、Prog の不活化には肝が大きな役割を果たしている事は認められるが、Prog は肝のみで全部不活化されるわけではないから、肝以外の臓器例えば卵巣或は副腎等が如何なる形でそれに関与しているかを知る事も必要であらう。此のため両側性に卵巣並びに副腎を夫々単独に、或は両者共に剔除して、尿中 Preg 量の消長を検討したところ、正常時 Preg 排泄量 1.6mg/72hrs, A/B% は 4.0% に比べて、卵巣剔除時 1.8mg/72hrs, 44%, 副腎剔除時 1.4mg/72hrs, 3.5%, 両者剔除時 1.4mg/72hrs, 3.5% の如き値を示し、多少副腎剔除時には Preg 総排泄量並びに A/B% の減少の傾向がうかがわれたいわけではないが、推計学的には全く有位差を認めがたい。かゝる実験事実からしても、卵巣或は副腎が Prog 代謝の場としての占める地位は認めがたく、この事は 1954 年に B. J. Allen 等⁽²⁸⁾により行われた如く、Prog 全量 300mg 負荷後尿中 Preg 量は正常と差異がないとしている卵巣副腎剔除人体実験からも裏付けされることである。

IV む す び

産科領域に於ける黄体ホルモン代謝を究明するため、正常非妊時、正常妊娠時並びに妊娠中毒症

時尿中 Preg 量を測定して検討を加えた結果、非妊時に比べて正常妊娠時には妊娠月数の進むに従って尿中 Preg は増加の一途を辿り、特に胎盤の完成される妊娠 4 カ月以後には推計学的にも有意の急増を示し、妊娠 9 カ月を最高としてその後は逆に減少し始め、妊娠 10 カ月後半に至れば更に激減し、分娩により胎盤が排出されるに及んで産褥時には極めて低値を示すに至ることは、妊娠中の Prog 量は胎盤に比例して増減し、妊娠時 Prog 産生に与る胎盤の重要性を如実に物語るものといえよう。一方妊娠中毒症時には一般に正常妊娠に比べて低値を示すことは、この際肝小葉周辺部に病変のあらわれる事とも考え合わせ、Prog 代謝の場としての肝小葉周辺部のもつ意義の大きい事を想わせるものであるが、この事は家兎を用いた実験的肝障害、特に肝小葉周辺部に病変のあらわれる場合には、尿中 Preg 量が正常時に比べて減少することよりも裏書されるところである。

又 Prog の腸肝循環は従来よりも考えられて来たところであるが、本研究の結果それが確認され更に卵巣或は副腎切除実験から、Prog→Prog の過程に対する其等の占める比重は余り大きなものではない事が明かになり、該代謝に対して、肝特にその小葉周辺部のもつ重要性を再認識するに至った。

かくして産科領域に於ける黄体ホルモン代謝には胎盤並びに肝が大きな役割を演じていることが次第に明かとなつて来たが、然し複雑微妙な生体内代謝の動きを単にこれだけの実験結果より推定することは早計であり、大海を前にして浜辺でわずかに小石を拾うの感がないでもないが、本研究が今後の黄体ホルモン代謝研究に大いなる貢献を与えることを期待しつつ筆を擱く。

擱筆するに当り、終始御懇篤なる御指導と御校閲の労をわずらわした恩師沢崎教授に心より感謝す。

文 献

1) Beall, D. & Reichstein, J.: Nature, 142;

- 497, 1938.
- 2) Marrian: Biochem. J., 23; 1090, 1929.
- 3) Butenandt: Ber. dtsh. Chem. Ges., 63; 659, 1930.
- 4) Butenandt: Ber. dtsh. Chem. Ges., 64; 1901, 1934.
- 5) Venning & Browne: Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 34; 792, 1936.
- 6) Huebner et al: J. Biol. Chem., 155; 615, 1944.
- 7) Engel, L.L.: J. Biol. Chem., 137; 205, 1941.
- 8) Kochakian et al: Am. J. Physiol., 142; 326, 1944.
- 9) Selye, H.: J. pharmacol. & Exper. Therap., 71; 236, 1941.
- 10) Fischer et al: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 13; 1043, 1953.
- 11) Zondek, B.: Nature, 143; 282, 1939.
- 12) 足立他: 日産婦誌, 6; 140, 1954.
- 13) Stimmel et al: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 12; 371, 1952.
- 14) 前山: 日産婦誌, 5; 1243, 1953.
- 15) Corner, G.W. & Allen, W.M.: Am. J. physiol., 88; 326, 1929.
- 16) Kaufman, C.: Zbl. Gynäk., 50; 2058, 1932.
- 17) Pearlman, W. & Cerceo, E.: J. Biol. Chem., 198; 79, 1952.
- 18) 南部, 兼田, 谷山: 日内分泌誌, 32; 13, 1957.
- 19) Browne, J.S.L. et al: J. Clin. Invest., 17; 503, 1938.
- 20) Karsner: Human pathol., 6te Edit., 548, 1944.
- 21) Eastman, N.J.: Williams obstetrics, 10, Edit., 666, 1950.
- 22) 大野章三: 日病理会誌, 21; 2, 1931.
- 23) Simmonds: Deutsch. Arch. f. Kl. M., Bd. 27, S. 1880.
- 24) Bauern Thierfelder: Citiert nach Magendorf, Deutsch Arch. f. Kl. M., Bd. 31, 1881.
- 25) Charcot: Arch. de physiolog. nomal et Pathol., 2, Serie III, 1876.
- 26) Cantarrow, A. et al: Endocrinol., 31; 515, 1942.
- 27) Pearlman, W.H. et al: Endocrinol., 36; 248, 1945.
- 28) Betty, J. Allen et al: J. Endocrinol., 12; 159, 1955.

(No. 660 昭 32・3・1 受付)