

## 胎児胎盤機能検査法としての 血中 unconjugated estrogen 測定の意義

### Plasma Unconjugated Estradiol-17 $\beta$ and Estriol as the Index of Feto-Placental Function

熊本大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 前山昌男教授)

宮川 勇 生 Isao MIYAKAWA 池田 功 Isao IKEDA  
森 憲 正 Norimasa MORI 前山 昌 男 Masao MAEYAMA

**概要** 胎児胎盤機能検査法の指標として、血中 unconjugated estradiol-17 $\beta$ , unconjugated estriol 測定の意義について、検討した。

1) 正常妊娠の unconjugated E<sub>2</sub> 値は、妊娠37~38週で 19.72 $\pm$ 8.34 ng/ml (mean $\pm$ 2 S.D.), 39~40週で 20.86 $\pm$ 11.17 ng/ml, 41~42週で 18.22 $\pm$ 10.45 ng/ml であった。また unconjugated E<sub>3</sub> 値は妊娠37~38週で 12.98 $\pm$ 7.66 ng/ml, 39~40週で 18.25 $\pm$ 12.82 ng/ml, 41~42週で 15.40 $\pm$ 9.34 ng/ml であった。

2) 切迫流産の unconjugated E<sub>2</sub> 値はその予後判定の指標として有用であり、流産に終わった症例では 400 pg/ml 以下であった。また、妊娠を維持し得た症例では、ほぼ正常妊娠と同じような値を示し、上昇した。

3) unconjugated E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub> 値ともに、双胎妊娠では高値であり、子宮内胎児死亡では 1.58 ng/ml (E<sub>2</sub>), 1.27 ng/ml (E<sub>3</sub>) 以下、無脳児妊娠では、1.71 ng/ml ないし 5.87 ng/ml (E<sub>2</sub>), 0.38 ng/ml ないし 1.20 ng/ml (E<sub>3</sub>), と低値であった。また子癩前症の多くが、正常妊娠の平均値以下であった。

4) 分娩後の unconjugated E<sub>2</sub> 値は、分娩後60分で、また、unconjugated E<sub>3</sub> 値は、分娩後30分で、分娩前値の半分以下の値となり、unconjugated E<sub>3</sub> の代謝がよりすみやかであった。

以上の成績より、unconjugated E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub> 値はともに、胎児胎盤機能検査法の指標として、臨床的価値が大きいが、unconjugated E<sub>3</sub> 値が unconjugated E<sub>2</sub> 値に比較して、より胎児因子を反映していることがうかがわれた。

### 緒 言

妊娠経過とともに発育する胎児の生活状態を十分知りながら妊婦管理を行なうには、臨床症状の正確な把握とともに、いわゆる胎児胎盤機能検査法の応用が必要である。

なかでも尿中 estriol 値は、簡易測定法の開発により、機能判定の指標として、広く臨床に応用されているが、尿中ホルモン測定では血中ホルモン測定に比較して、変化の反映が遅いこと、蓄尿の煩雑さや母体の腎機能の関与があることなどが欠点とされている。

近年、radioimmunoassay (RIA)により、血中ホルモンの正確な測定が可能となり、血中 estrogen

値による胎児胎盤機能検査法の報告がみられる。

血中 estrogen は、遊離型 unconjugated, 結合型 conjugated, さらにそれらは蛋白結合型 protein bound, 非蛋白結合型 non-protein bound として存在するため、採血の瞬間におけるひとつの型の estrogen を測定したとしても、必ずしも血中 estrogen 動態のすべてを表現したとはいえない。

ここでは、胎児胎盤機能検査法としての血中 unconjugated estradiol-17 $\beta$  (unconjugated E<sub>2</sub>), unconjugated estriol (unconjugated E<sub>3</sub>) の臨床的意義を知る目的で、正常妊娠、異常妊娠および分娩後におけるそれらの指標の母体での変化を検討した。

### 研究対象および方法

熊本大学附属病院産科の外来および入院患者の血清を用いた。採血は原則として午前9時ないし11時に、分娩後は、15、30、60、120、180分、6、12、24、48、72時間後に行ない、血清分離後-20°Cに保存、可及的すみやかに測定した。

血中 unconjugated  $E_2$ 、 $E_3$  の測定法は、牧野(1973)の方法にしたがい、duplicated assay を行なった。また、RIAには estradiol-17 $\beta$ -6-BSA、estriol-6-BSA で家兎を免疫して得られた抗血清を用い、その cross reaction の成績より chromatography を省略した方法によつた(牧野1973)。

### 研究成績

#### I 血中 unconjugated estradiol-17 $\beta$ 値

##### 1) 正常妊娠

妊娠6週より42週までの213検体について検討した。妊娠経過とともに、値はしだいに上昇したが、特に妊娠17週頃より、その上昇傾向がつかなくなった。妊娠37週以後では、9.68ng/ml ないし29.25ng/ml を示し、妊娠37週ないし38週で  $19.72 \pm 8.34$ ng/ml (mean  $\pm$  2 S.D.)、妊娠39週ないし40週で  $20.86 \pm 11.17$ ng/ml、妊娠41週ないし42週で、 $18.22 \pm 10.45$ ng/ml を示した(表1, 図1, 図2)。

##### 2) 異常妊娠

##### ① 切迫流産

切迫流産における絨毛や妊娠黄体機能を unconjugated  $E_2$  値を指標として、その予後との関係を、妊娠を維持し得た15例83検体、流産に終わった16例34検体について検討した。

切迫流産と診断されたが、結果的には妊娠を維持し得た症例では、発症初期に一時的に下降傾向がみられるが、妊娠経過とともに、しだいに正常妊娠と同じような値を示しながら上昇した。

一方、流産に終わった症例では、経過とともに下降し、多くの症例が400pg/ml 以下であつた。また、妊娠を維持し得た症例では400pg/ml 以下に下降したものはなく、両者の差が比較的明らかであつた(図3)。

##### ② その他の異常妊娠

表1 Plasma estradiol-17 $\beta$  levels in normal pregnancy

Weeks of pregnancy	Number of samples	Mean value (ng/ml)	2 S.D.
- 6 W. + 0 day	4	0.38	0.30
6 W. + 1 day - 8 W. + 0 day	13	0.72	0.54
8-10	12	0.90	0.85
10-12	11	1.18	0.67
12-14	11	1.70	1.60
14-16	9	2.69	2.05
16-18	11	3.08	1.77
18-20	9	5.86	4.32
20-22	7	5.78	2.45
22-24	10	6.94	4.52
24-26	11	8.15	7.12
26-28	10	10.65	2.15
28-30	12	12.44	7.84
30-32	15	13.65	9.09
32-34	10	14.63	9.41
34-36	15	16.08	5.60
36-38	12	19.72	8.34
38-40	16	20.86	11.17
40-42	15	18.22	10.45

図1 Plasma unconjugated estradiol-17 $\beta$  levels in normal early pregnancy

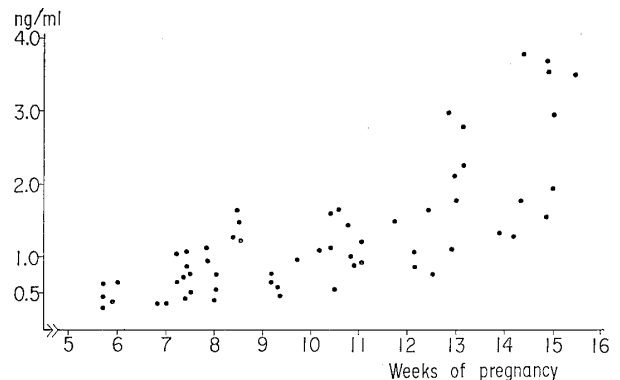


図2 Plasma unconjugated estradiol-17 $\beta$  levels in normal mid. and late pregnancy

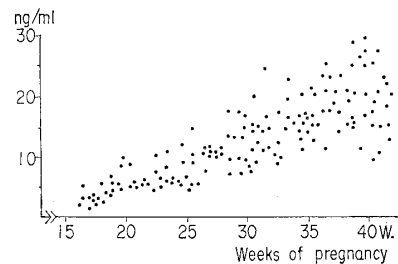
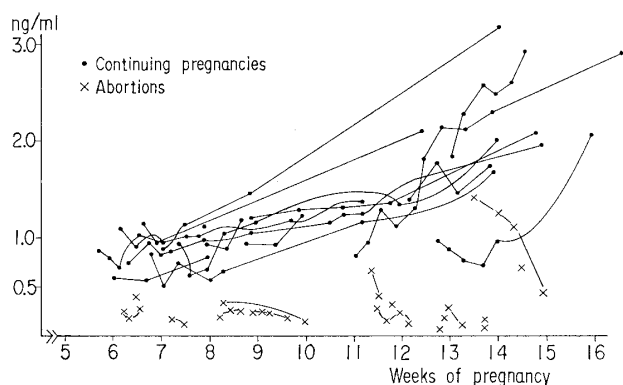


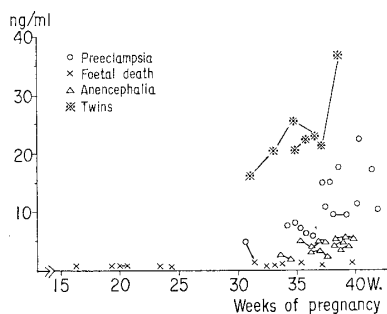
図3 Plasma unconjugated estradiol-17 $\beta$  levels in patients with threatened abortion



子癇前症11例17検体, 子宮内胎児死亡12例13検体, 無脳児妊娠6例16検体, 双胎妊娠3例8検体について検討した.

妊娠37週以後では, 8 ng/ml 以下に多くの異常妊娠が含まれ, 子宮内胎児死亡ではすべて1.58 ng/ml 以下の低値であつた. また双胎妊娠では, 正常値上限 (mean + 2 S.D) ないしそれ以上の値を示した. 無脳児妊娠では1.71 ng/ml ないし5.87 ng/ml であつた (図4).

図4 Plasma unconjugated estradiol-17 $\beta$  levels in abnormal pregnancy



### 3) 分娩後の pattern

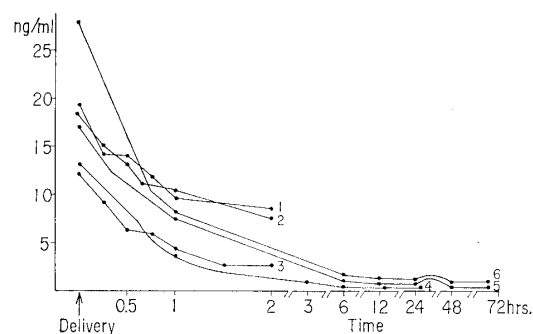
分娩後の母体での pattern を6例について検討したが, 分娩後60分で, すべて分娩前値の半分以下の値となつた (図5).

## II 血中 unconjugated estriol 値

### 1) 正常妊娠

妊娠17週より42週までの unconjugated E<sub>2</sub> について検討した 153検体を用いた. unconjugated E<sub>3</sub> 値は, 妊娠経過とともにしだいに上昇したが, 特

図5 Plasma unconjugated estradiol-17 $\beta$  levels after delivery



に妊娠17週, さらに妊娠31週頃より, その上昇傾向が明らかとなつた.

妊娠37週以後では, 7.20 ng/ml ないし 30.38 ng/ml を示し, 妊娠37週ないし38週で 12.98 ± 7.66 ng/ml, 妊娠39週ないし40週で 18.25 ± 12.82 ng/ml, 妊娠41週ないし42週で 15.40 ± 9.34 ng/ml であつた (表2, 図6).

表2 Plasma unconjugated estriol levels in normal mid. and late pregnancy

Weeks of Pregnancy	Number of samples	Mean value (ng/ml)	2 S.D.
16W. + 1 day - 18W. + 0 day	11	1.39	0.83
18-20	9	2.82	1.04
20-22	7	3.47	2.05
22-24	10	3.08	1.60
24-26	11	4.31	2.10
26-28	10	5.17	2.99
28-30	12	5.74	2.60
30-32	15	7.25	4.60
32-34	10	8.23	7.19
34-36	15	9.48	3.98
36-38	12	12.98	7.66
38-40	16	18.25	12.82
40-42	15	15.40	9.34

### 2) 異常妊娠

unconjugated E<sub>2</sub> 値について検討した異常妊娠について unconjugated E<sub>3</sub> 値についても検討した.

妊娠37週以後では, 6 ng/ml 以下に多くの異常妊娠が含まれ, ことに子宮内胎児死亡で1.27 ng/ml 以下, 無脳児妊娠で0.38 ng/ml ないし1.20 ng/ml

図6 Plasma unconjugated estriol levels in normal mid. and late pregnancy

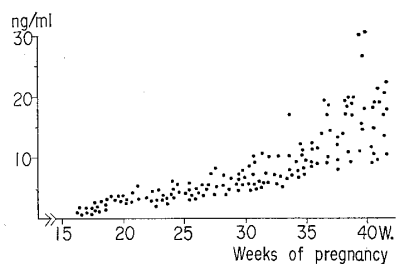
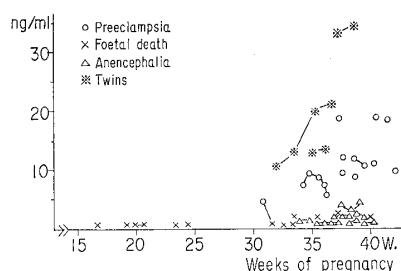


図7 Plasma unconjugated estriol levels in abnormal pregnancy

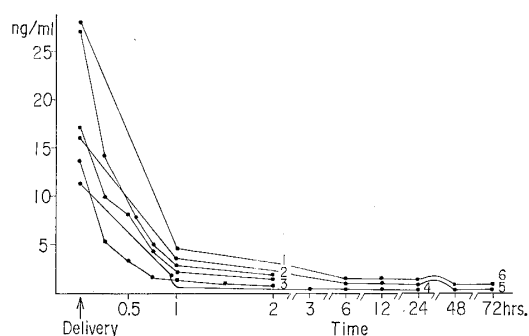


と低値を示した (図7).

### 3) 分娩後の pattern

分娩後の母体での pattern を unconjugated  $E_2$  で検討したと同じ6症例について検討したが、分娩後30分で、すべて分娩前値の半分以下の値となり、unconjugated  $E_2$  の pattern より、その代謝はすみやかであった (図8).

図8 Plasma unconjugated estriol levels after delivery



## 考 案

胎児胎盤機能検査法として広く臨床に応用されている尿中 estriol については、Diczfalusy らの研究により、その fetoplacental unit での代謝が明らかにされ、臨床的意義が確立された。

しかし、血中 estrogen は遊離型 unconjugated, 結合型 conjugated (glucosiduronate, sulfate) として存在し、それらはそれぞれ蛋白結合型 protein bound, 非蛋白結合型 non-protein bound に分けられるが、それぞれの母体血中での存在状態については、現在、研究課題のひとつである。

さらに、尿中 estrogen の場合と異なり、血中 unconjugated estrogen である estrone ( $E_1$ ), estradiol ( $E_2$ ), estriol ( $E_3$ ) は、いずれも妊娠経過とともに同じような pattern と値を示すことが報告されている。(Tulchinsky et al, 1972).

このような場合、いずれの指標がもつとも胎児胎盤機能検査法としてすぐれているかを知ることには、その precursor や代謝の点からも興味あることと考えられる。

ここでは、unconjugated  $E_2$ ,  $E_3$  の胎児胎盤機能検査法としての意義について検討した。

unconjugated  $E_2$  値は、尿中での level と異なり unconjugated  $E_3$  値より、いくらか高値であり、妊娠経過とともに上昇し、妊娠37週以後では 9.68ng/ml ないし 29.25ng/ml であつた。一方、unconjugated  $E_3$  値は、妊娠31週頃よりさらに増加傾向がみられ妊娠37週以後では 7.20ng/ml ないし 30.38ng/ml であつた。また  $\frac{\text{unconjugated } E_3}{\text{unconjugated } E_2}$  の ratio については、妊娠末期に近づくにつれてしだいに I に近づきまた I 以上を呈する症例がみられた。

切迫流産における絨毛や妊娠黄体の機能を unconjugated  $E_2$  値を用いて予後判定の指標としての利用価値を検討したが、血中 progesterone 値や、尿中 pregnanediol 値より機能変化の反映がすみやかであつた (前山他, 1974)。

子宮内胎児死亡や、無脳児妊娠などの胎児因子が大きく関与している場合には、unconjugated  $E_2$  に比べて、unconjugated  $E_3$  値がより明確な低値を示した。

子癇前症の多くが、unconjugated  $E_2$ ,  $E_3$  値ともに、正常妊娠の平均値以下を示し、また、双胎妊娠ではより高値であつた。

胎児胎盤機能の完全に消失した状態のモデルを

分娩後に求め6例について, unconjugated  $E_2$ ,  $E_3$  の母体での代謝を検討したが, とともに血中 progesterone, heat-stable alkaline phosphatase に比べて, 母体からのすみやかな消長を示した(宮川他, 1974). なかでも unconjugated  $E_3$  がより早く代謝され, その機能をすみやかに反映していることが推測された.

Klopper et al. (1973, 1974) によれば, unconjugated  $E_2$  と conjugated  $E_2$  の比は1:1であり, また unconjugated  $E_3$  は total estriol の11.6%にすぎず, estriol glucosiduronate 43.2%, estriol sulfate 45.6%と conjugated  $E_3$  が約90%を占めている. さらに unconjugated  $E_3$ , conjugated  $E_3$  とともに non-protein-bound のものは約 $\frac{1}{3}$ であるが, 各症例によつてその割合は変化が多い.

我々の成績より unconjugated  $E_2$ ,  $E_3$  値ともに胎児胎盤機能を反映していることが明らかであるが, 血中  $E_3$  は, 勿論胎盤での aromatization 能も関与するが, その precursor が胎児副腎, 肝の機能に依存する割合が大きいことより, 胎児での状態変化の反映がすみやかであると推測される. また血中  $E_2$  の場合はその precursor と代謝に解明されていない点が多いが, Siiteri et al. (1966) によれば, 母体から約40%の precursor が供給されているとしている. したがつて, 血中  $E_2$  値は胎児そのものの生活状態の反映のほかに, 胎児の関与しない母体からの precursor (その source は不明であるが) を  $E_2$  にかえる胎盤機能そのものをも表現しているものと考えられる.

以上の我々の成績と考案より unconjugated  $E_2$ ,  $E_3$  値ともに胎児胎盤機能をすみやかに反映して

臨床的意義が大きい, unconjugated  $E_3$  値は, unconjugated  $E_2$  値に比べて, より多く胎児因子を表現しているものと考えられる.

本研究の一部は, 第26回日本産科婦人科学会総会にて発表した. 抗 estrogen 血清を提供下さった帝国臓器株式会社研究部神戸川明博士, 牧野拓雄博士に感謝します.

なお, 本研究の一部は, 厚生省「心身障害児の発生子防に関する研究」の分担課題「流早死産の原因に関する研究」の研究班からの援助による.

## 文 献

- 前山昌男, 宮川勇生, 池田 功 (1974): 産婦の治療, 29: 117.  
 牧野拓雄 (1973): 日内分泌誌, 49: 629.  
 宮川勇生, 松尾 勇, 森 憲正, 前山昌男 (1974): 産と婦, 41: 777.  
 Chan, T. and Klopper, A. (1974): J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw., 81: 357.  
 Dawood, M.Y. and Ratnam, S.S. (1974): Obstet. Gynec., 44: 200.  
 Diczfalusy, E. (1974): Am. J. Obstet. Gynec., 119: 419.  
 Klopper, A., Masson, G., Campbell, D. and Wilson, G. (1973): Am. J. Obstet. Gynecol., 117: 21.  
 Künzig, H.J. und Geiger, W. (1974): Arch. Gynäk., 216: 387.  
 Kuss, R.G.E. (1974): Geburtsh. u. Frauenheilk., 34: 329.  
 Macourt, D., Corker, C.S. and Naftolin, F. (1971): J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw., 78: 335.  
 Siiteri, P.K. and MacDonald, P.C. (1966): J. Clin. Endocrinol. Metab., 26: 751.  
 Tulchinsky, D., Hobel, C.J., Yeager, E. and Marshall, J.R. (1972): Am. J. Obstet. Gynecol., 112: 1095.

(No. 2893 昭50・3・12受付)