

妊娠初期流産の母体間脳-下垂体機能の病態生理 特に視床下部・放出ホルモンを中心として

東京医科歯科大学産科婦人科学教室

熊 坂 高 弘

共同研究者

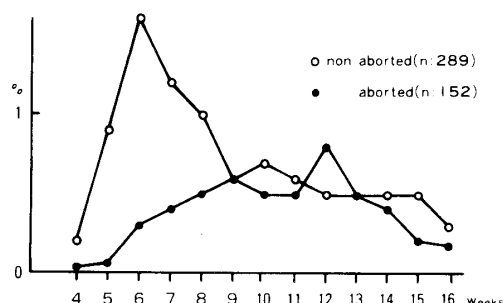
西 望, 矢追 良正, 東 恭彦, 中西 資郎, 小山 嵩夫, 大蔵 健義
 鈴木 明, 朱野 誠, 木戸 豊, 袁 信義, 下地 祥隆, 今北 哲雄
 中島 秀晶, 一宮 和夫, 林 雅敏, 久保田俊郎, 湯本 哲夫, 三高千恵子
 (大川病院) 大川 昭二, (都立荒川産院) 名取 光博, 天野 和彦
 (虎の門病院) 沢野 真二, (繊維高分子材料研究所) 国分 友邦

緒 言

ヒトにおける流産の大部分は胎盤の十分に完成されない妊娠12週以前に起こることはよく知られている。この時期は A.Psychoyos (1973) の述べている如く母体と妊卵との間に受容; 拒否, 競争と云う全く相むじゆんする現象が同時に行われていると考えられ, そこでは内分泌学的環境においても, いわゆる月経周期として調和を保つて来た母体環境に別個の独立した内分泌機構をもつ生命を迎え入れて共存し始めるためには幾多の相互の機構が極めて巧みに調節を行っているはずである。そして流産はこの両者のどちらかの調節機能が失われたときに起こるのであろうが, そこで先ず一つの統計的事実から検討してみた。

図1は1975年1月より1976年12月までの2年間都立荒川産院で分娩及び流産した症例3,125例について流産の症状の発生時期と予後との関係を示したものである。

図1 Percent of aborted and non aborted Case to total pregnant Women 1975-1976 (n: 3125)



特徴的なことは妊娠8週まで予後良好例が不良例より明らかに多いことである。

勿論流産例の中には妊卵の異常, 染色体等の異常が含まれているであろうが, 少なくともそういう例を除いて

内分泌学的にはこの時期は母体, 胎児の両者がほぼ同等に関与していると考えられている。即ち妊娠の維持機構は母体側と妊卵と二重に調節されているので不利な環境に対して適応する力が強いと推定されこの機構を解明することは流産の病態生理を理解する上に極めて重要であると考えられる。

非妊婦人の生殖内分泌学の特徴は視床下部-下垂体-卵巣系の所謂 feed back loop system であつてこの機能が妊娠成立後如何に変化するか, 又如何なる役割を果たすか, 更に切迫流産等の場合にどのような変化がみられるかを中心に研究を進めた。

この問題を解明するために近代内分泌学には必須の分析手段とされている

- 1) 血中ホルモンの時間的および日内リズム
- 2) 睡眠中の血中ホルモンの動態
- 3) 放出ホルモン投与による血中ホルモンの変動

を明らかにすることによつて正常妊娠と切迫流産例について比較検討し, 他方絨毛から多くのホルモンが産生分泌されることはよく知られた事実であるが, 特に妊娠初期絨毛の内分泌機能は全く独立に行われているのか又母体側から何らかの調節因子が働いているのかを知るために絨毛および脱膜における放出ホルモン様物質の存在について検討した。

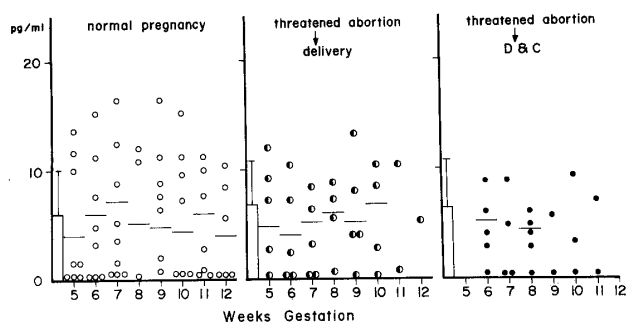
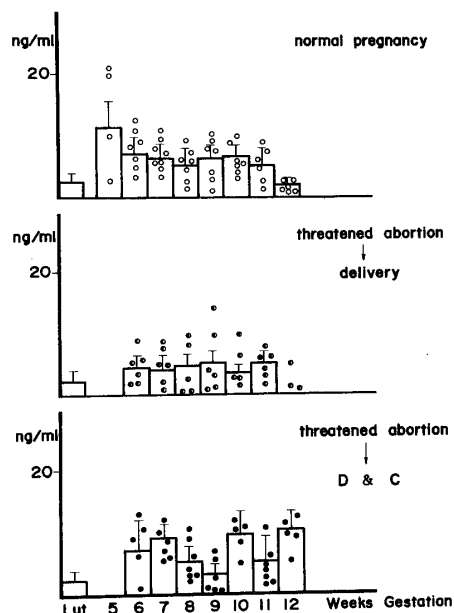
研究成績

1. 妊娠初期の内分泌学的動態

妊娠中の視床下部の機能をみるために血中 LHRH を RIA によつて測定したところ図2の如く非妊時と同様 spike 様の放出がなされているものと考えられたが, 正常と流産例には差はみられなかつた。

次に下垂体性ホルモンについては図3の如く LHβ は妊娠経過により差はみられなかつたが, 流産例では増加がみられた。FSH については図4の如く正常, 流産例とも非妊時と同じレベルの値を示し変化はみられない。

図2 Change in maternal Plasma LHRH Levels in early Pregnancy

図3 Change in maternal Plasma LH β Levels in early Pregnancy

次に血中 prolactin (PRL) の変動は図5の如く妊娠成立後著明に上昇し非妊時の2倍以上の増加を示した。このことは他の下垂体性ホルモンに比べて特徴的なことである。growth hormone (GH) については図6の如く妊娠初期では非妊時と変りなく、又流産例でも特に変化はみられなかった。

次に血中 HCG, HCG β についてみると HCG は妊娠成立後急増し、正常妊娠については第9週に peak を示し、以後漸減する。又切迫流産では低値を示し特に流産例では各週とも極めて低値を示した(図7)。

HCG β については図8の如く正常妊娠では HCG よりゆるやかな上昇を示し11週頃 peak を示し、その後は漸減する傾向がみられる。

特に流産に終わった例では低値を示した。しかし HCG の方が正常妊娠例との差が大きく診断的価値は高いと考える。

次に血中 steroid hormone についてみると progesterone は妊娠とともに漸増して正常群では6週で一時低下する

図4 Change in maternal Plasma FSH Levels in early Pregnancy

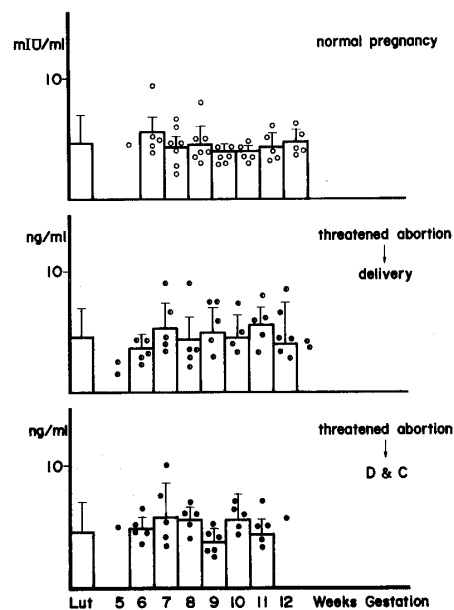
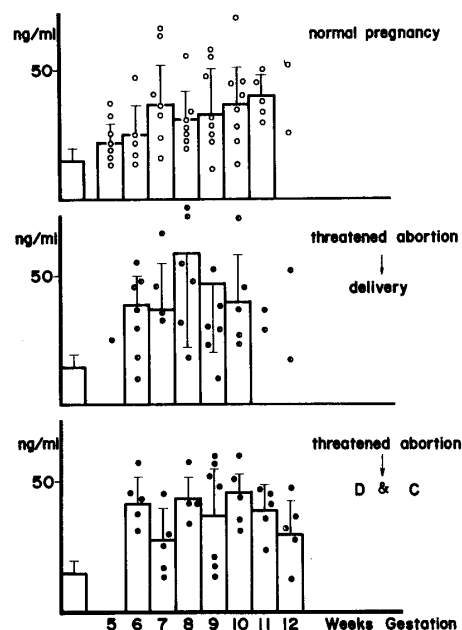


図5 Change in maternal Plasma Prolactin Levels in early Pregnancy



のがみられる。これは恐らく黄体からの分泌によるものであろうと考えられるが、流産例ではこの現象はみられなかった。流産例では各週とも低値を示し妊娠経過による増加はみられなかった。

17- α -OH-Prog. は妊娠とともに急増し、正常妊娠、流産例ともに5~6週ですでに最高値に達した。このことは 17- α -OH-Prog. は主として黄体由来のものであることが推定され、且つ流産時には大きな変動を示すことが

図6 Change in maternal Plasma GH Levels in early Pregnancy

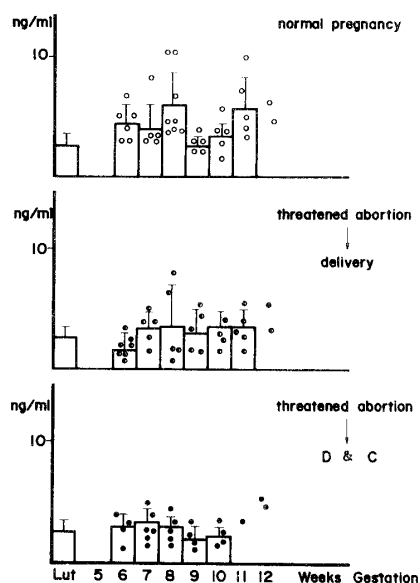
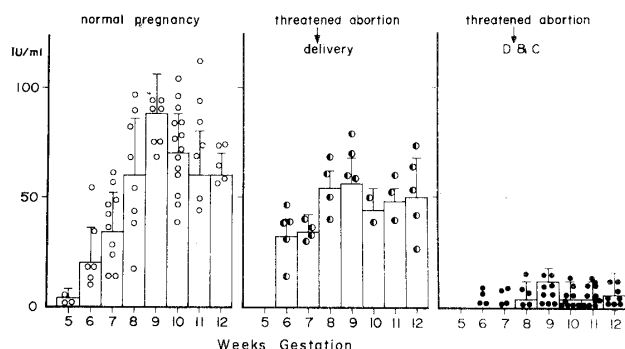


図7 Change in maternal Plasma HCG Levels in early Pregnancy



みられた。

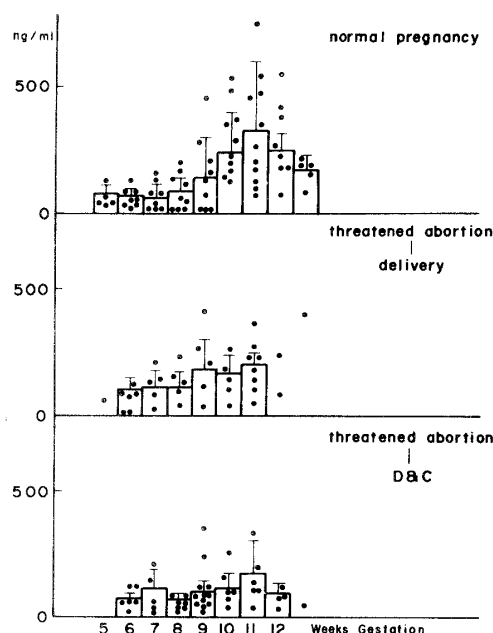
血中 estrogen に関しては妊娠週数とともに急増している。この RIA 系の抗体は Anti- E_2 のものを使用したもので主として E_2 の動きを示していると考えられるが、流産の場合 progesterone よりも低下が著明である。

以上の成績をまとめてみると視床下部および下垂体系ホルモンについては LHRH, $LH\beta$, FSH は黄体期とは余り変らないが prolactin は増加し, $LH\beta$ は流産例ではわずかに上昇が認められる。

HCG, $HCG\beta$ は妊娠によつて上昇するが流産例では著明に低下することがみられ, steroid hormone では流産例で特に血中 estrogen が著明に減少する。17- α -OH-Prog. の低下は著明でないが変動が大きい。

血中ホルモンの日内および時間リズムについて

一般にホルモンの分泌機構は feed back による system とこれによらない中枢性の律動的調節によるものの2つに分けることが出来る。妊娠時には大量の steroid hormone によつて常に negative feed back のかか

図8 Change in maternal Plasma $HCG\beta$ Levels in early Pregnancy

つた状態にあるので中枢の内分泌的機能をこの system によつては検討出来ない。従つて所謂 open loop system と云われる rhythm の pattern によつて推定することにした。

図9は黄体期の時間リズムで血中 LH, FSH estrogen, progesterone の変動をみたもので初回測定値を0%にしたときの各時点の測定値の増減を%として現わしたものであるが、律動的変動を示している。

図10は黄体期と妊娠初期において血中 LHRH と $LH\beta$ の動きを示したものであるが、LHRH は spike 状に出現し $LH\beta$ は必ずしもこの pattern と平行しないがやはり rhythmical な変化を示している。

又妊娠初期においても LHRH はやはり spike 状に放出され、又 $LH\beta$ も pulsatile の変化がみられる。

図11は同様に $HCG\beta$ についてみたものであるが、妊娠週数に関係なく著明な変動がみられ、絨毛においても他の内分泌器官と同様 pulsatile の放出を行つていることが考えられる。一方 steroid の時間リズムについてみると図12の如く妊娠時においても LH や HCG 同様周期的な放出を行つてることがわかる。更に睡眠中の血中ホルモンの測定を行つて得た LH の circadian rhythm とこの temporal rhythm を比較してみると黄体期と同様 circadian rhythm の大きいことがわかる。従つて妊娠中でも $LH\beta$ や HCG も内因性の律動的調節機転が関与していることが推定される。

睡眠中の血中ホルモン動態

他の中枢内分泌学的機能を検索する手段としては睡眠深度と synchronize した血中の下垂体ホルモンを測定することである。睡眠中 GH の分泌が高まることは Hunter, Quabbe らがすでに1966年に報告しているが、これが脳波による睡眠深度と密接な関係があることを始めて認め

図9 Temporal Rhythm of Plasma LH, FSH, Estrogen and Progesterone Levels in Luteal Phase

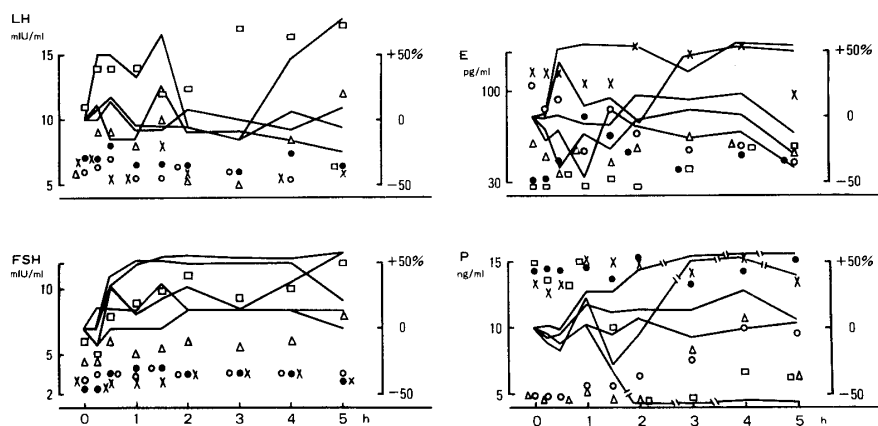


図10 Temporal Pattern of Plasma LHRH and LH β Levels in luteal Phase and early Pregnancy

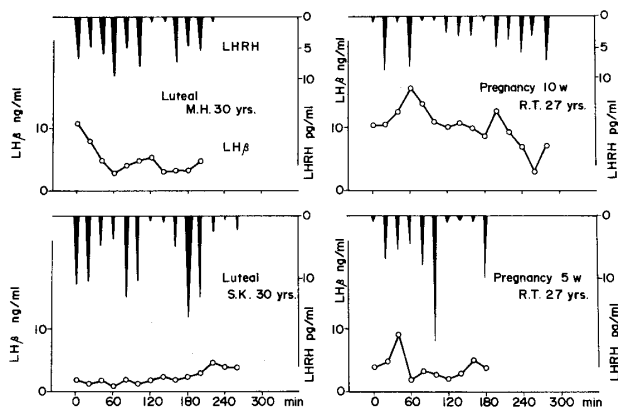
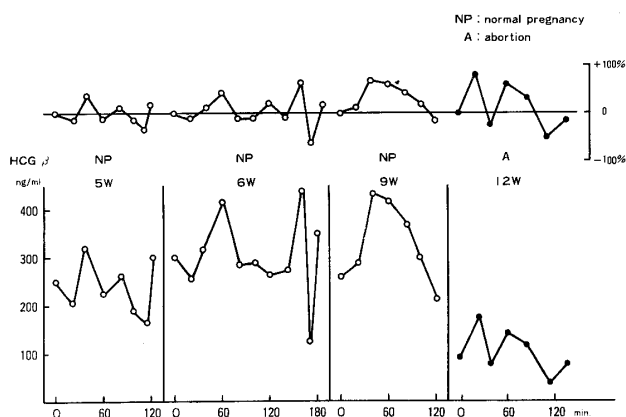
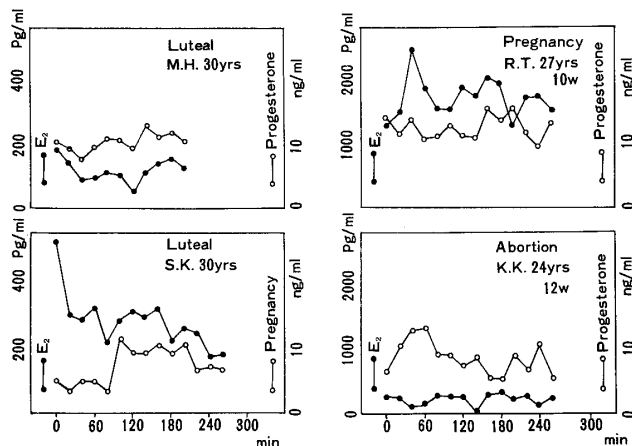


図11 Consecutive temporal Pattern of Plasma HCG β in normal Pregnancy and Abortion



たのは本邦の高橋(康)(1969)らである。即ち非妊時では 2Hz, 75 μ V 以上の振幅の大きい徐波睡眠脳波が出現したときの Stage III~IVの後30分以内に覚醒時に比べて約10倍程度の GH の上昇が認められる。

図12 Temporal Pattern of Plasma Estrogen and Progesterone in Luteal phase and early Pregnancy



これは circadian rhythm とは無関係に日中睡眠でも出現するいわゆる ultradian rhythm である。

脳波の睡眠深度はその波形から Stage I~IVと、更に脳波と眼球運動、筋電図から REM 睡眠とに分けられる。

図13, 14は睡眠中の GH と PRL の動きを示したものであるが、非妊婦に比べ PRL の basal levels はすでに高く、一方 Stage III~IVの後にも GH の上昇は著明でなく PRL の上昇が認められる。又非妊婦の場合は GH 上昇後に続く REM 睡眠後に PRL の上昇はみられるのが普通であるが、妊娠例の大部分が PRL の上昇が GH と同時か又は先行して起る。Kapen (1976) らによると Chiary-Frommel syndrome の睡眠依存性の PRL 上昇 pattern は正常婦人と同様であるが、その上昇率が高いことを報告している。妊婦の場合は明らかにその pattern が異なり hypothalamic dopaminergic mechanism が非妊の場合と異なることを示している。

流産予後との関係については未だ充分分析するまでには至っていないが、正常妊婦人に比べて pattern が一定

図13 Plasma Growth Hormone (GH) and Prolactin (PRL) Levels during Sleep in a normal pregnant Woman K.F. 37yrs Weeks Gestation 7W

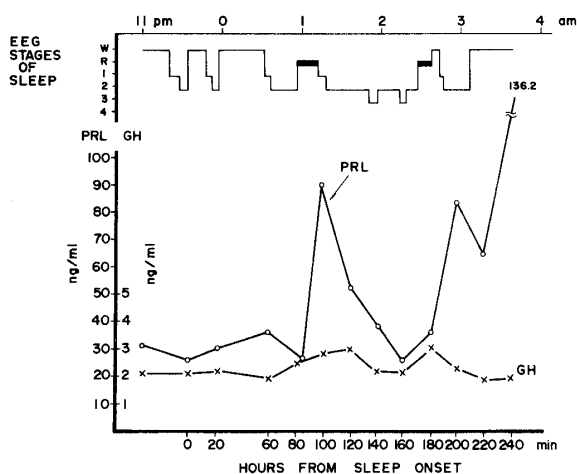
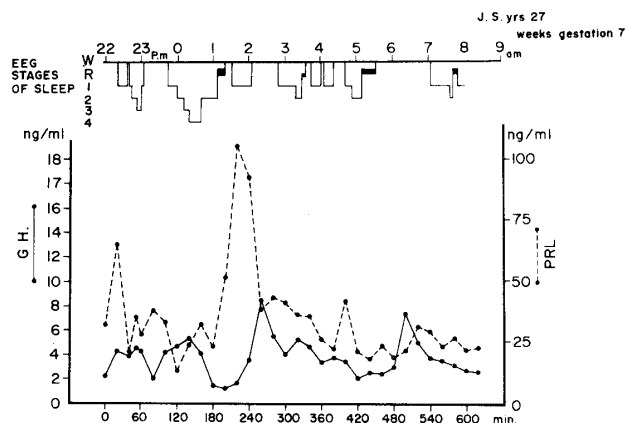


図14 Plasma Growth Hormone (GH) and Prolactin (PRL) Levels during Sleep of a normal pregnant Woman



しないと云う傾向を認めている。

下垂体予備能検査

妊娠中の下垂体は血中に著明に増加している大量の steroid によつて変調され somatotropic の機能はむしろ亢進していることはすでに述べた。

そこでその質的变化をより詳細に検討するため LHRH, TRH による下垂体の reserve test を行つてみた。妊娠中の LHRH 投与による下垂体機能検査では Zaraf (1973), Teppson (1976), Reyes (1976) の報告があり主として FSH の変動から妊娠中は LHRH に対する反応が急速に低下すること、産褥又は流産後徐々に回復してくることが報告されている。ただ Zaraf (1973) は妊娠中も LHRH の反応が保持されていることを認めている。

今回われわれは LHRH の potent analog である D-Leu⁶-LHRH-EA 25μg を妊娠中絶希望者に1回投与してその後の血中 LHβ, FSH を測定したところ、図15、

図15 Change in Plasma LHβ and Steroids Levels after D-Leu⁶-LHRH-EA Administration (25μg) in early Pregnancy (5w)

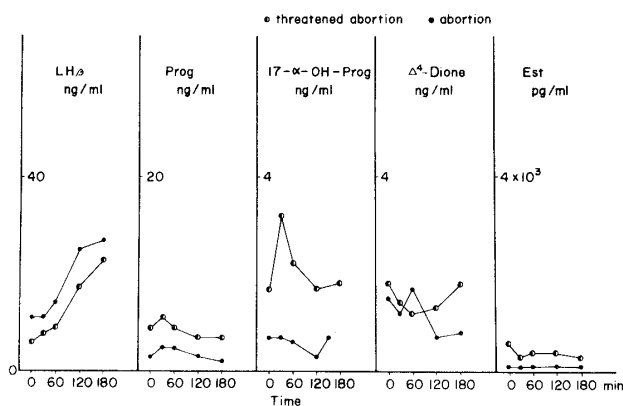


図16 Change in Plasma LHβ and Steroids Levels after D-Leu⁶-LHRH-EA Administration (7-8w)

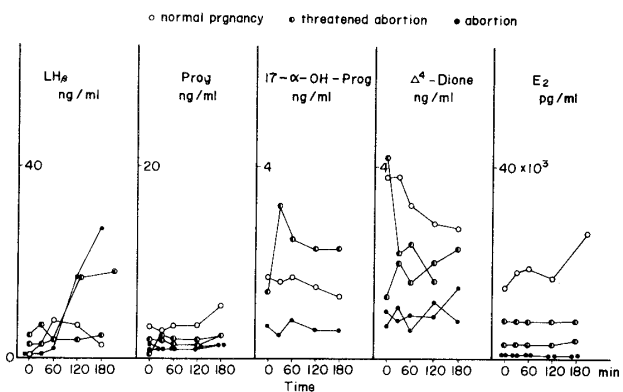
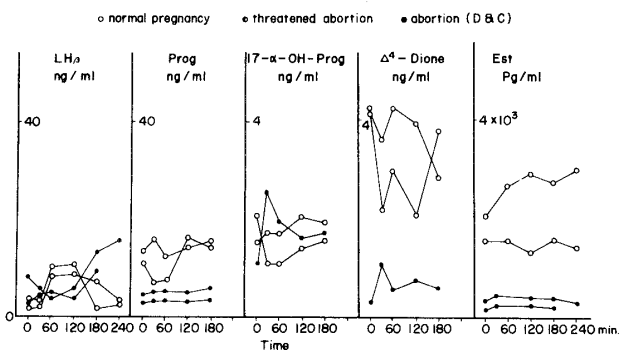


図17 Change in Plasma LHβ and Steroids Levels after D-Leu⁶-LHRH-EA Administration (25μg) in early Pregnancy (9-12w)



16, 17の如く非妊時よりは反応は低いが、妊娠5～8週までは比較的よく反応は保持されており、9週以降は極度に反応は低下する様である。また流産例では正常例に比べて反応が良好なものがあることがわかった。血中 steroid levels には著明な変化はみられなかつた。

一方非妊時でも TRH 投与によつて血中 PRL の増

図18 Serum PRL responses to 500 μ g TRH (i.v.) in early pregnancy

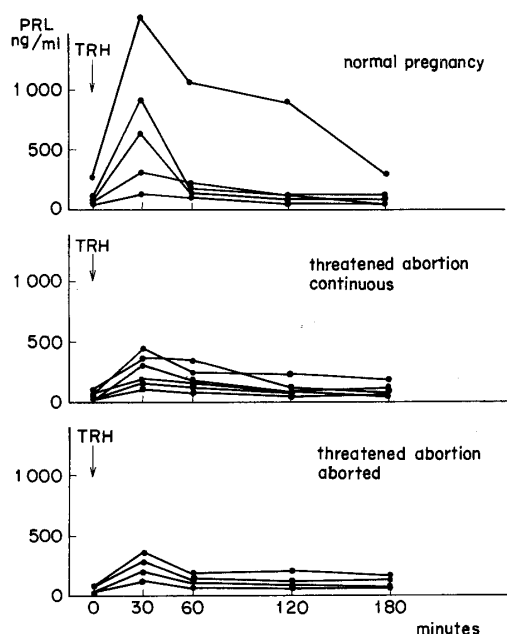
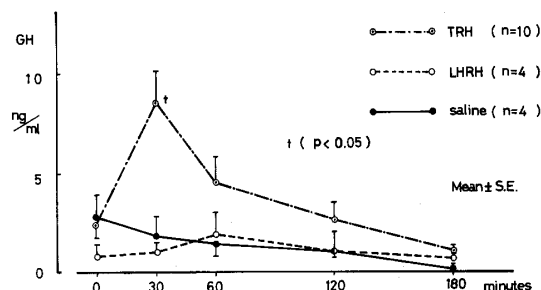


図19 Changes of serum GH levels after administration of 10ml saline i.v., 500 μ g TRH i.v. and 25 μ g D-Leu⁶-EA-LHRH s.c. in early pregnancy (except spontaneous abortion)



加することが知られているが、妊娠初期においても図18の如く TRH 500 μ g の静脈内投与によつて非妊時より反応は増大し、妊娠経過とともにこの傾向は著明となる。流産の場合は LHRH とは逆に反応はやや低下することが認められた。又図19の如く妊娠時には TRH 投与によつて GH の増加がみられ、これは LHRH でもわずかながら増加を認めた。LHRH によつて GH が増加することは Falgia (1973), Rubin (1973) らによつて acromegaly の症例に報告されているが妊娠でもこの現象がみられることがわかつた。

このように妊娠中の下垂体は PRL, GH の産生放出が亢進していることからある点では Chiari-Frommel 症候群など、ある点では acromegaly に類似しているので Bromocriptine に対するこれら hormone の態度に興味もたれる。そこで妊娠初期の人工流産を希望する婦人に Bromocriptine 2.5mg を 2 Tab. 6日間投与

図20 Effect of Bromocriptine on Plasma Prolactin and Growth Hormone Levels after TRH Administration

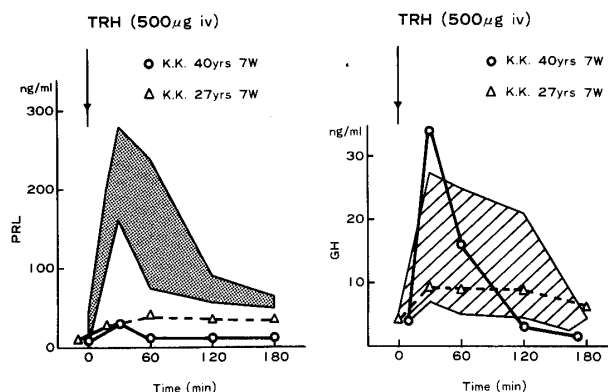


図21 Effect of Bromocriptine on Plasma Prolactin Levels

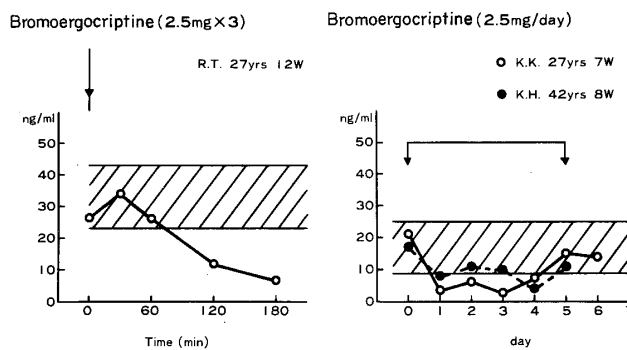
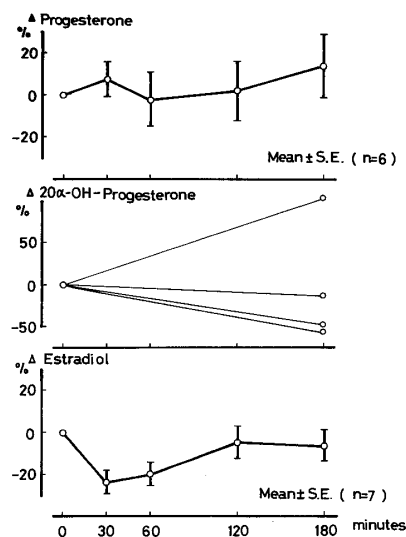


図22 Changes of serum Progesterone, 20 α -OH-Progesterone and Estradiol levels after administration of 500 μ g TRH i.v. in early pregnancy (except spontaneous abortion)



した後 TRH test を行つたところ図20の如く PRL の反応は著明に抑制された。しかし GH は正常妊婦との間に差は認められなかつた。

又図21の如く Bromocriptine 7.5mg 1回投与でも2時間後に血中 PRL はすでに basal level の1/3まで低下、毎日2.5mg 2回、6日間投与でも翌日より低下した。

次に TRH 投与によつて大量に放出された PRL が妊娠初期の steroid 代謝に如何なる役割を果すかを検討したところ図22の如く progesterone はわずかに増加し、20- α -OH-progesterone と estrogen に減少の傾向が認められた。これは LHRH の投与ではみとめられなかつたことで、妊娠ラットでは20- α -hydroxysteroid dehydrogenase が抑制されて progesterone の分泌を持続すると言う Wu (1970) の実験成績があるが、ヒトでも PRL の大量放出でこの現象が起るのかも知れない。

絨毛、脱落膜接点における内分泌

妊娠中の内分泌学的中心である絨毛の機能を control するものについては未だ不明である。しかし妊娠経過と共に絨毛が分泌する hormone pattern が変化することなどを考えるとそこには何らかの調節因子の存在を疑わせるものがある。そこで私共は先ず絨毛と脱落膜の相互の関係について注目してみた。ここでは当然視床下部下垂体系におけるが如き neurosecretion による control system は成立しないであろうが例えば消化管ホルモンの様な local hormone の作用機序が成立していないだろうかと言う一つの仮説を立てて検討してみた。

そこでまず代表的放出ホルモンとして LHRH, 抑制ホルモンとして Somatostatin (GIF) が絨毛、或は脱落膜中に存在するかどうかを検討した。醋酸抽出法によつて得た LHRH like substance を図23の如き Sephadex G-25 fine の column chromatography で分画し、その fraction を RIA によつて測定してみると比較的狭い範囲に活性のある部分が溶出されて来る。しかしこれは LHRH と同一物質であるかは不明であるので合成

図23 Column Fraction of IR-LHRH from Villous Extract

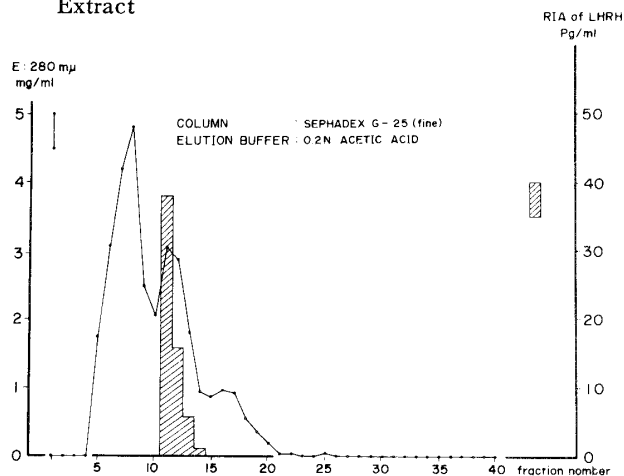
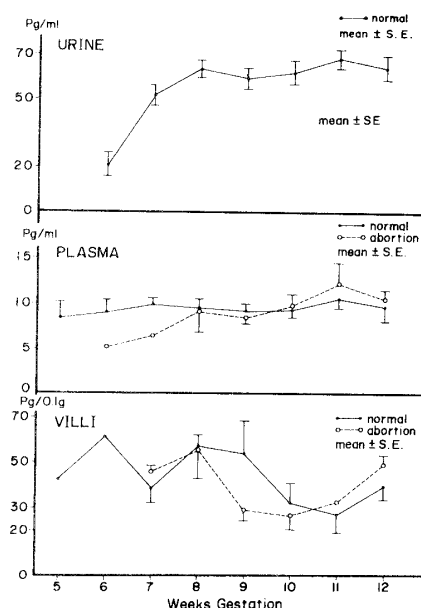


図24 Plasma LHRH, Urinary and Villous IR-LHRH Levels in early Pregnancy



LHRH と絨毛からの抽出物の dilution curve を描いてみると両者は非常に類似しているが完全に一致しなかつた。即ち immunoreactive LHRH (IR-LHRH) と云う polypeptide が存在することを意味している。そこで絨毛中の IR-LHRH を RIA で測定してみると図24の如く乾燥絨毛0.1g あたり約50pg で妊娠週数別で比較してみると10-11週で低下してくるのがみられる。

又脱落膜中の IR-LHRH は絨毛に比べて約1/3程度の含有量を示した。更にこの物質が末梢血中に放出されるかどうかをみる目的で人工流産時の術前と術後の血中 LHRH を測定したところ変化はみられなかつた。即ちこの物質は末梢血中に放出されないか、含有量が少ないので検出されないことも考えられる。

同様に GIF substance を RIA によつて検討した。用いた GIF の抗体の特異性については LHRH, TRH,

図25 Standard Curve for RIA of Somatostatin and Cross-reaction for Somatostatin-analogue

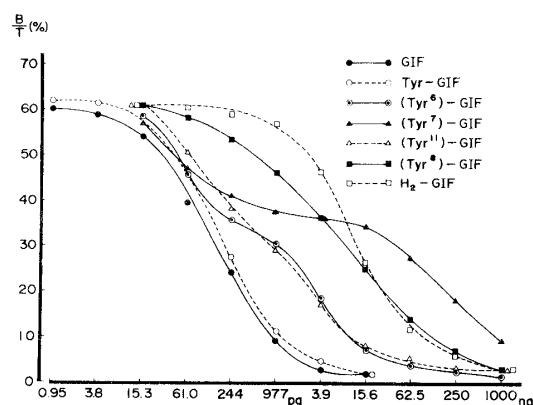


図26 Concentration of immunoreactive GIF-like Substance in Fetal Tissue

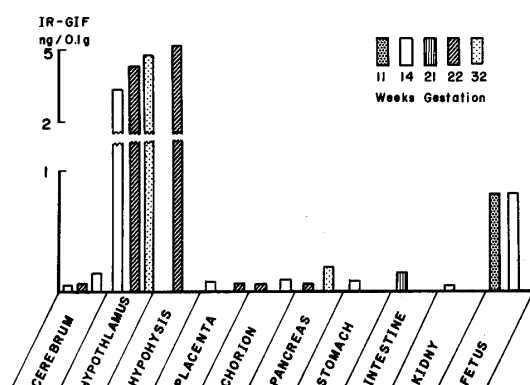
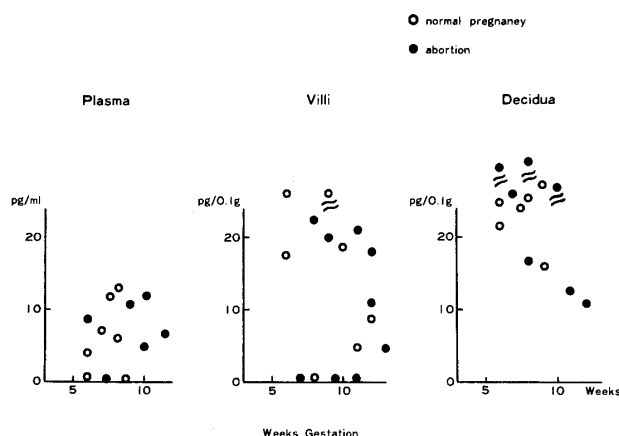


図27 Immunoreactive GIF Levels of Plasma, Villi and Decidua in early Pregnancy



LH, FSH, GH, PRL, ACTH, TSH, HCG, oxytocin, vasopressin とは100 μ g/ml の濃度以下では交叉反応を示さず、又他の GIF analog との交叉反応については図25の如く somatostatin と tyrosil-1-somatostatin とはほぼ一致した standard curve を示した。

この RIA 系を用いて先ず胎児中の GIF を測定してみると図26の如く14週の胎児の視床下部中にすでに多量に含まれていることがわかった。更に血中、絨毛、脱落膜中の GIF について測定してみると図27の如く血中では比較的低値を示し、絨毛と脱落膜において高濃度に認められた。特に脱落膜で著明であつた。

この脱落膜から抽出した GIF の Ouchterlony による沈降反応をみると Standard の場合と同様に沈降線が認められた。

次に Dubois (1975) らによる間接法の蛍光抗体法を用いて絨毛中の GIF の存在部位を検討してみた。

写真1の如く絨毛では syncytiotrophoblast, 及び cytotrophoblast 両方に蛍光がみられたが主として cytotrophoblast に多く蛍光がみられた。写真2は対照で蛍光はみられない。

又脱落膜では写真3の如く decidual cell とその間質に蛍光がみられる。写真4は対照で蛍光はみられない。

これらの蛍光抗体法はすべて inhibition test を行っている。

このように絨毛や脱落膜に Somatostatin 様物質の存在が明らかとなつたわけであるが最近 Riddick (1977) らが脱落膜中に PRL の産生放出があると報告しているので私共は彼等の変法を用いて絨毛中の HCG や脱落膜中の PRL に対する2-3の物質の影響を検討してみた。

絨毛と脱落膜を30分間 M-199で培養を行いその溶液と組織中の HCG, PRL を測定した。先ず絨毛中の HCG 放出に対して E_2 , Prostaglandin $F_{2\alpha}$ は促進的に、

写真1 Villi Ant-GIF $\times 400$



写真2 Villi Normal Rabbit serum $\times 400$

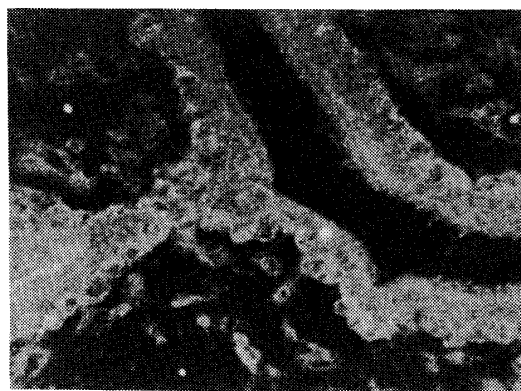


写真3 Decidua Ant-GIF $\times 200$

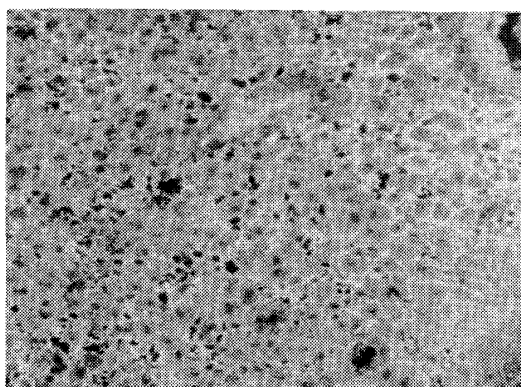


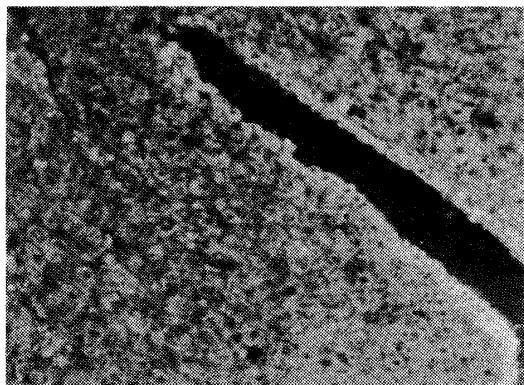
写真4 Decidua Normal Rabbit Serum $\times 200$ 

図28 HCG Concentration of Villious Tissue after Incubation. Gestational Age 7-10 Weeks, Time 30 min (37°C), Medium M-199

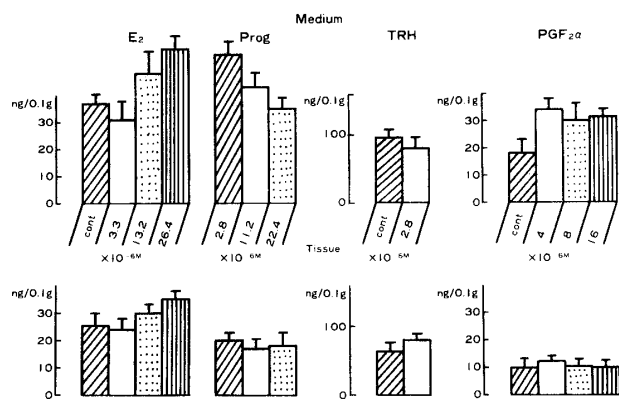
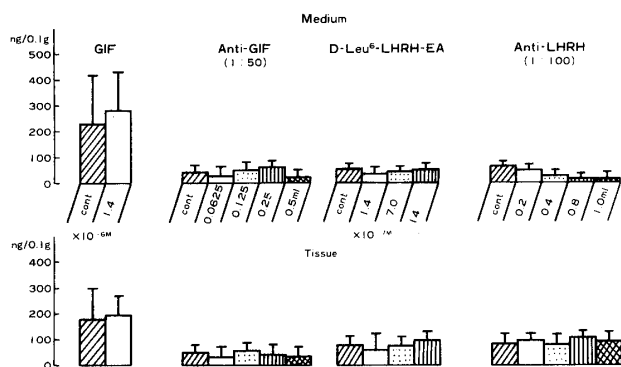


図29 HCG Concentration of Villious Tissue after Incubation. Gestational Age 7-10 Weeks, Time 30min (37°C), Medium M-199



progesterone Anti-LHRH は抑制的に作用し GIF, LHRH はこの濃度では影響はみられなかった (図28, 29). 一方脱落膜中の PRL に関しては GIF, Anti-LHRH は促進的に, LHRH, dopamine は減少させる傾向がみられた (図30, 31).

図30 Prolactin Concentration of Decidual Tissue after Incubation. Gestational Age 7-10 Weeks, Time 30 min (37°C), Medium M-199

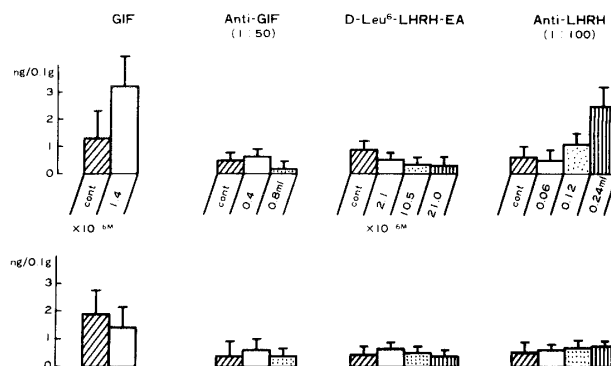


図31 Prolactin Concentration of Decidual Tissue after Incubation. Gestational Age 7-10 Weeks, Time 30 min (37°C), Medium M-199

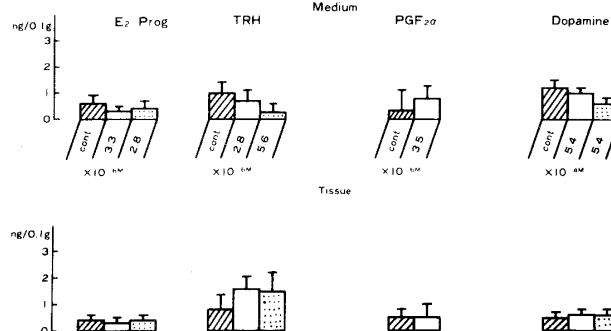
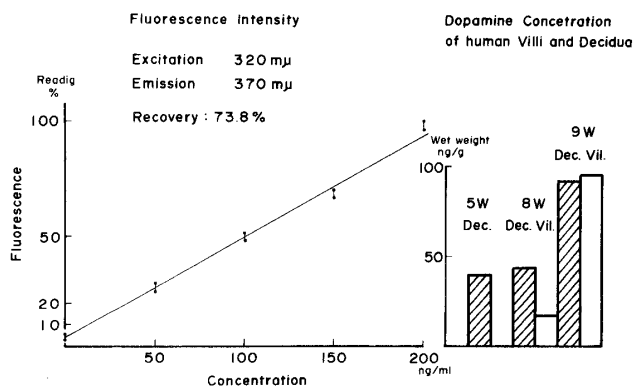


図32 Standard Curve of Dopamine



in vitro の実験と in vivo の実験とは必ずしも平行せず, 全く逆の結果を得ることもあるので結論を急ぐことは出来ないが, これら組織の内分泌活動に何らかの作用を及ぼすことが推定される。

とすれば桑原教授(1975)らがすでに発表されているようにこれら polypeptid の上位調節因子としての catecholamine の存在が当然問題となるわけである。そこで Chang (1964) らの方法によつて絨毛と脱落膜について dopamine を測定したところ図31の如く両者に約 30~50ng/g の dopamine を検出出来た。

胎児側と母体側との接点にこのような neurotransmitter や releasing hormone 或いは inhibitor が存在することは益々この場所にはこれらの hormone を調節する local control system の存在を確信させるものである。

結 語

妊娠初期の間脳一下垂体—卵巢系の所謂 feed back system を主とした機構は恐らく6週頃からすでに HCG と PRL による内因性の律動的調節を主とした open loop system へと変調されるがその際特に PRL が妊娠維持に何らかの意義をもっていること、他方妊娠初期においては脱落膜と絨毛との間に局所的な内分泌学的相関の成立を示す IR-LHRF, somatostatin 様物質, dopamine が存在することは、妊娠の維持機構と流産発生の病態生理の解明に何らかの示唆を与えるものと考え(文献省略)。