

妊娠中毒症に対する各種 Vitamine 剤 投与の尿中17-OHCS 値に及ぼす影響

金沢大学医学部産科婦人科学教室 (主任 赤須文男教授)

名 越 和 美

概要 妊娠中毒症時の尿中17-Hydroxycorticosteroids 値について先人の報告は必ずしも一定していないが正常でないことはほぼ知られている。一方治療面に於て各種 Vitamine が使用され相当の効果をみているがその薬理については明らかでない。よつて著者は妊娠中毒症に於ける尿中17-OHCS 値及び早期妊娠中毒症に Vitamine B₁, Vitamine B₆ あるいは Vitamine C を投与したときの尿中17-Hydroxycorticosteroids 値を測定し、次の如き成績を得た。1) 正常妊婦の尿中17-OHCS 値の推移は総値及び遊離値共、妊娠初期に著増し、中期にはやや減少し、晩期に再び著増した。2) 妊娠中毒症の場合には、総値及び遊離値共に減少を示したが、早期妊娠中毒症ではとくに総値の減少が著明であり、晩期妊娠中毒症では遊離値の減少が著明であつた。3) 早期妊娠中毒症に Vitamine B₁, 1日100mg 経口投与5日間では、総値では一定の傾向がみられなかつたが遊離値では著明に増加した。Vitamine B₆, 1日、10mg 静注7日間では総値の増加を認め、遊離値では増加傾向を認めた。Vitamine C, 1日、500mg 5日間で総値及び遊離値共に増加を認めたが遊離値の増加がより著明であつた。4) これら Vitamine 剤の投与は、いずれも1部症例を除き肝機能を改善し、臨床症状を軽快した。

以上から重症の妊娠中毒症では17-OHCS 値の代謝異常があり、上記 Vitamine の投与はこれを矯正し、同時に肝機能を改善するものと考えられる。

1. 緒 言

妊娠中毒症の成因については各方面から検討されてきているがまだ解明されていない。本症の多種多様の成因論の中で Selye¹⁾ (1946) の妊娠中毒症が母体副腎皮質機能の持続的亢進によつて生ずる適応疾患であるとする説がある。これを Selye が提唱して以来、生化学的に副腎皮質ホルモンを測定し妊娠中毒症と副腎皮質との関連性が論じられて来た。早期妊娠中毒症と晩期妊娠中毒症とでは病態が異なり、なお、副腎皮質に関しても、その機能的あるいは器質的变化が中毒症による第2次的変化か、それとも第1次的変化かについてもなお検討されるべきものと思われるが、中毒症でない正常の妊娠時に副腎皮質に機能亢進がみられることは殆んど異論がない。赤須²⁾ は絨毛性GonadotropinにはACTH作用があり、悪阻の場合にそのGonadotropinが異常に高いことが悪阻の原因の1つではないかとしており、また Staemmler³⁾ はCorticoidsの測定から悪阻の原因を副腎皮質機能不全によるものとしている。一方、晩期妊娠中毒症では、副腎皮質機能との関連は、GlucocorticoidsとMineralcorticoidsとの比に於て前者の比較的増量が

原因ではないかという有力な説もある。又、妊娠時には各種のSteroids hormoneの代謝が著しく亢進し、したがつて肝機能も同様の傾向にあり各種Vitamineの消費が高まることも知られているところであり、又、治療面に於ても各種Vitamineは古くから使用されているがその薬理については明らかでないのみならず副腎機能との関係についても知られていない。そこで私は当教室の、女子の副腎皮質機能の動態を検している一連の研究の中で妊娠中毒症に各種のVitamine (Vitamine B₁, Vitamine B₆, Vitamine C) を投与したときの尿中17-OHCS値に及ぼす影響を観察したので以下その成績を報告する。

2. 実験材料及び方法

実験材料としては金沢大学医学部産科婦人科教室並に石川済生病院に入院した患者の24時間尿を用い、これを実験材料とした。

尿中17-OHCSの総値及び遊離値の測定方法は既報論文¹⁾に詳述したのでこゝでは省略する。なお、 β -Glucuronidaseのみは市販のものを使用した。なお実験期間中はその他の治療法は可及的にこれをさけた。

3. 成績

1 妊娠と17-OHCS 値

健康成熟非妊婦22例の尿中17-OHCS 値は表1, 図1, (以下図, 表, 中すべて総値はmg/24hrs, 遊離値は γ /24hrs, 尿量はml/24hrs であるからmg, γ , ml, は省略した)の如く総値(以下T. と略)は2.64~8.18, 平均 4.77 ± 1.03 , 遊離値(以下F. と略)は115~723, 平均 395 ± 131 , F/T 3.33~20.18, 平均 8.17 ± 2.63 て

表1 健康非妊婦の尿中 17-OHCS 値

| 氏名 | 年齢 | 尿量 | 総 値 | 遊り値 | F/T |
|----|----|------|-----------------|---------------|-----------------|
| 畑○ | 20 | 1600 | 3.24 | 654 | 20.18 |
| 山○ | 20 | 800 | 5.80 | 664 | 11.44 |
| 島○ | 21 | 1400 | 4.76 | 723 | 15.18 |
| 村○ | 25 | 95 | 3.20 | 156 | 4.82 |
| 瀧○ | 23 | 870 | 5.04 | 168 | 3.33 |
| 森○ | 29 | 1050 | 6.72 | 354 | 5.26 |
| 藤○ | 24 | 930 | 4.25 | 235 | 5.51 |
| 木○ | 23 | 980 | 2.67 | 115 | 4.31 |
| 小○ | 21 | 890 | 7.24 | 562 | 7.76 |
| 山○ | 20 | 1100 | 5.57 | 500 | 8.76 |
| 久○ | 21 | 1150 | 4.72 | 196 | 4.15 |
| 勝○ | 26 | 940 | 8.18 | 547 | 6.68 |
| 増○ | 31 | 1050 | 4.44 | 308 | 6.93 |
| 斎○ | 27 | 820 | 3.65 | 219 | 6.00 |
| 黒○ | 25 | 780 | 5.04 | 495 | 9.82 |
| 内○ | 20 | 1260 | 2.64 | 355 | 13.44 |
| 杉○ | 22 | 1420 | 4.95 | 523 | 10.56 |
| 本○ | 32 | 1520 | 5.79 | 325 | 5.61 |
| 吉○ | 20 | 1020 | 3.04 | 289 | 9.50 |
| 野○ | 29 | 850 | 4.72 | 358 | 7.79 |
| 石○ | 25 | 960 | 2.65 | 350 | 13.20 |
| 馬○ | 26 | 870 | 6.73 | 491 | 7.29 |
| 平均 | | | 4.77 ± 1.03 | 395 ± 131 | 8.17 ± 2.63 |

表2 正常妊婦の尿中17-OHCS 値
妊娠早期

| 氏名 | 年齢 | 妊娠月数 | 尿量 | 総 値 | 遊り値 | F/T |
|----|----|------|------|------------------|---------------|-----------------|
| 渡○ | 32 | II | 1350 | 6.20 | 635 | 10.24 |
| 諸○ | 21 | III | 1200 | 8.44 | 673 | 7.90 |
| 橋○ | 24 | III | 1050 | 7.00 | 784 | 11.20 |
| 笹○ | 26 | III | 960 | 9.21 | 882 | 9.53 |
| 戸○ | 29 | IV | 1700 | 10.55 | 904 | 8.56 |
| 間○ | 41 | IV | 980 | 9.80 | 716 | 8.96 |
| 平均 | | | | 8.24 ± 1.506 | 816 ± 135 | 9.90 ± 1.15 |

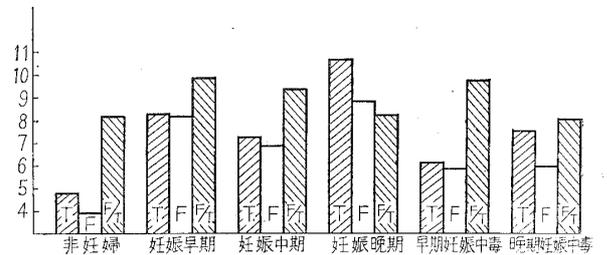
表3 妊娠中期

| 氏名 | 年齢 | 妊娠月数 | 尿量 | 総 値 | 遊り値 | F/T |
|----|----|------|------|-----------------|---------------|-----------------|
| 山○ | 26 | V | 970 | 6.72 | 508 | 7.56 |
| 須○ | 33 | VI | 1050 | 6.04 | 434 | 7.19 |
| 的○ | 27 | VII | 1120 | 7.00 | 723 | 10.30 |
| 紙○ | 21 | VII | 1350 | 8.54 | 1260 | 14.76 |
| 森○ | 22 | VII | 950 | 7.25 | 515 | 7.23 |
| 平均 | | | | 7.11 ± 0.67 | 688 ± 269 | 9.41 ± 2.79 |

表4 妊娠晚期

| 氏名 | 年齢 | 妊娠月数 | 尿量 | 総 値 | 遊り値 | F/T |
|----|----|------|------|------------------|---------------|-----------------|
| 西○ | 27 | X | 1340 | 9.13 | 324 | 3.05 |
| 輪○ | 24 | X | 1100 | 12.50 | 780 | 6.24 |
| 松○ | 29 | X | 1520 | 10.20 | 1120 | 10.90 |
| 池○ | 24 | VIII | 1050 | 11.30 | 830 | 7.34 |
| 間○ | 26 | IX | 980 | 10.83 | 775 | 7.18 |
| 増○ | 30 | IX | 1240 | 9.69 | 1050 | 10.80 |
| 小○ | 23 | X | 950 | 11.41 | 957 | 8.39 |
| 平均 | | | | 10.72 ± 0.98 | 838 ± 195 | 7.82 ± 2.18 |

図1 妊娠各期及び妊娠中毒症時の尿中 17-OHCS 値



あつたが妊婦では(1), 早期はT. 6.20~10.55, 平均 8.24 ± 1.51 , F. 635~904, 平均 816 ± 13.55 , F/T. 8.56~11.20, 平均 9.90 ± 1.15 , (2), 中期はT. 6.04~8.54, 平均 7.11 ± 0.67 , F. 508~1260, 平均 688 ± 267 , F/T. 7.23~14.76, 平均 9.41 ± 2.80 , (3) 後期はT. 9.13~12.50, 平均 10.72 ± 0.99 , F. 324~1120, 平均 838 ± 195 , F/T. 7.82 ± 2.18 の値をそれぞれ示し, 非妊婦に比較して妊婦ではT. 及びF. に於て著明な増加をみた. このさい, 妊娠前期及び後期は非妊婦に比し著しい増加を示したが妊娠中期ではその増加は比較的少ない成績を得た.

2 妊娠中毒と17-OHCS 値

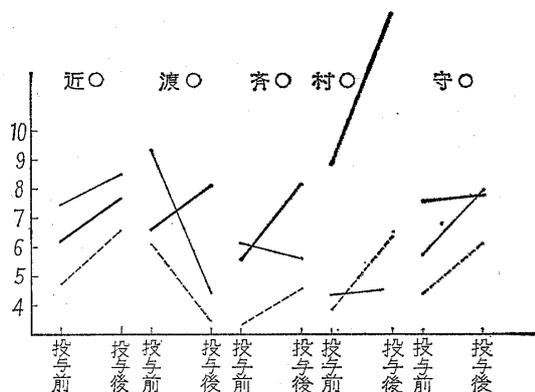
1) 早期妊娠中毒症

早期妊娠中毒症22例の尿中17-OHCS 値は表5, 図

表5 早期妊娠中毒症の尿中17-OHCS値

| 氏名 | 年齢 | 妊娠月数 | 尿量 | 総 値 | 遊り値 | F/T |
|----|----|------|------|---------------|-------------|---------------|
| 杉○ | 22 | Ⅲ | 960 | 6.63 | 573 | 8.64 |
| 黒○ | 24 | Ⅲ | 870 | 9.04 | 706 | 7.81 |
| 鈴○ | 29 | Ⅲ | 1120 | 5.63 | 722 | 12.82 |
| 都○ | 26 | Ⅱ | 1000 | 6.02 | 586 | 9.73 |
| 坂○ | 23 | Ⅲ | 980 | 5.80 | 644 | 11.1 |
| 法○ | 27 | Ⅱ | 1100 | 6.15 | 713 | 11.6 |
| 村○ | 25 | Ⅲ | 1350 | 4.74 | 672 | 14.17 |
| 奈○ | 22 | Ⅲ | 860 | 4.54 | 631 | 11.69 |
| 吉○ | 22 | Ⅱ | 950 | 6.26 | 487 | 7.77 |
| 元○ | 25 | Ⅲ | 1100 | 7.10 | 755 | 10.63 |
| 田○ | 23 | Ⅲ | 780 | 5.32 | 605 | 11.73 |
| 野○ | 27 | Ⅲ | 920 | 5.35 | 728 | 13.60 |
| 田○ | 23 | Ⅲ | 690 | 6.52 | 463 | 7.10 |
| 野○ | 27 | Ⅲ | 950 | 5.73 | 884 | 15.43 |
| 守○ | 21 | Ⅲ | 1230 | 7.18 | 625 | 8.70 |
| 安○ | 25 | Ⅲ | 1150 | 7.88 | 569 | 7.22 |
| 秋○ | 25 | Ⅲ | 960 | 4.96 | 524 | 10.60 |
| 迎○ | 26 | Ⅱ | 930 | 7.45 | 463 | 6.21 |
| 渡○ | 29 | Ⅲ | 850 | 9.36 | 612 | 6.54 |
| 斎○ | 22 | Ⅱ | 1240 | 6.10 | 337 | 5.52 |
| 村○ | 30 | Ⅱ | 1100 | 4.35 | 385 | 8.87 |
| 守○ | 27 | Ⅲ | 920 | 5.77 | 435 | 7.53 |
| 平均 | | | | 6.26 ±0.65 | 595 ±105 | 9.77 ±1.52 |

図2 早期妊娠中毒症に対するVitamin B₁投与の尿中17-OHCS値に及ぼす影響



1, の如く, T. 4.35~9.04, 平均6.26±0.65, F. 435~884, 平均 595±105, F/T. 5.52~15.43, 平均 9.77±1.52で, 正常妊娠早期のそれぞれの値に比較して T. は38.4%, F. は27.4%の減少をみた. 即ち, 早期妊娠中毒(重症)の場合にはT. もF. も共に減少するが, その減少はT. に於て著明であり, F. の減少はむしろ軽度である.

2) 晩期妊娠中毒症

晩期妊娠中毒症11例の尿中17-OHCS値は表6, 図1, の如くてT. 4.35~11.62, 平均 7.64±1.30 F. 396~827, 平均 594±113, F/T. 6.61~13.84. 平均 8.15±0.87であり, これを同期の正常妊婦の値に比較す

表6 晩期妊娠中毒症の尿中17-OHCS値

| | 氏名 | 年齢 | 妊娠月数 | 尿量 | 総 値 | 遊り値 | F/T | 浮腫 | 血 圧 | 蛋 白 |
|------|----|----|------|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|-----|
| 軽症例 | 永○ | 26 | Ⅸ | 680 | 6.34 | 396 | 6.61 | (++) | 174/100 | (+) |
| | 森○ | 25 | Ⅸ | 870 | 11.50 | 827 | 7.20 | (+++) | 150/76 | (±) |
| | 毛○ | 24 | Ⅸ | 720 | 6.50 | 614 | 9.44 | (+) | 166/90 | (+) |
| | 内○ | 23 | X | 650 | 11.62 | 775 | 6.67 | (++) | 140/82 | (±) |
| | 砂○ | 37 | X | 730 | 9.14 | 628 | 6.87 | (-) | 156/78 | (+) |
| | 平均 | | | | | 9.02 ±1.72 | 649 ±205 | 7.36 ±0.63 | | |
| 重症例 | 西○ | 23 | Ⅸ | 1020 | 7.41 | 515 | 6.94 | (-) | 160/108 | (+) |
| | 馬○ | 32 | Ⅷ | 1200 | 7.54 | 489 | 6.48 | (++) | 220/110 | (+) |
| | 山○ | 27 | Ⅸ | 960 | 8.63 | 533 | 6.20 | (++) | 170/114 | (+) |
| | 井○ | 32 | X | 1050 | 6.06 | 495 | 8.16 | (+) | 158/96 | (+) |
| | 多○ | 28 | Ⅸ | 940 | 4.35 | 573 | 13.20 | (+) | 174/120 | (+) |
| | 吉○ | 35 | X | 750 | 5.02 | 695 | 13.84 | (±) | 180/114 | (+) |
| 平均 | | | | | 6.50 ±1.23 | 550 ±96 | 9.15 ±1.36 | | | |
| 総 平均 | | | | | 7.64 ±1.30 | 594 ±113 | 8.15 ±0.87 | | | |

ると平均値でT. では 10.72 ± 0.98 が 7.64 ± 1.30 にF. では 838 ± 195 が 594 ± 113 にと著明な減少をみたがF/Tは 7.82 ± 2.18 が 8.15 ± 0.87 とやゝ増加の傾向を示した。又重症例と軽症例を比較すると軽症例のT. が 9.02 ± 1.72 であるのに対して重症例では 6.50 ± 1.23 であり、F. では軽症例で 649 ± 205 が重症例では 550 ± 69 とT及びF. 共に重症例で著減しており、F/Tでは逆に軽症例の 7.36 ± 0.63 に対して重症例では 9.15 ± 1.36 と増加の傾向をみた。

3 各種 Vitamine 投与の早期妊娠中毒症患者の尿中17-OHCS 値に及ぼす影響

1) Vitamine B₁

Vitamine B₁としてはTTFDであるAlinamin-F 50を用い、1日、100mg経口投与、5日間、総量500mg投与による成績は表7、図2、の如くで投与前に比較してT. で増加、又は、増加傾向のあつたものは5例中3例 ($7.45 \rightarrow 8.50$, $4.35 \rightarrow 4.55$, $5.79 \rightarrow 7.93$) で減少したものの2例 ($9.36 \rightarrow 4.24$, $6.10 \rightarrow 5.62$) で一定の傾向が認められず、平均値では $6.50 \pm 1.12 \rightarrow 6.16 \pm 0.86$ と減少傾向を示した。F. は5例中4例に増加 ($463 \rightarrow 654$, $337 \rightarrow 457$, $385 \rightarrow 639$, $435 \rightarrow 616$) を、1例に減少 ($612 \rightarrow 343$) をみ、平均値では $446 \pm 137 \rightarrow 541 \pm 111$ と増加した。F/T. は全例が増加 ($6.21 \rightarrow 7.69$, $6.54 \rightarrow 8.09$, $5.52 \rightarrow 8.12$, $8.87 \rightarrow 14.04$, $7.53 \rightarrow 7.76$) し、平均値では $6.93 \pm 1.05 \rightarrow 9.14 \pm 2.39$ と増加を認めた。以上の成績から、B₁ 500mg投与では総値の増減には一定の傾向が認められなかつたのに比し、F. は著明に増加し、ためにF/T. の増加を認めた。臨床所見としては5例中4例に悪阻症状の軽快をみ、肝機能の改善傾向をみたが1例は不変であつた。

2) Vitamine B₆

Vitamine B₆としてはPyridoxal phosphate(B-Z)を用い、1日10mg静注、7日間、総量70mg投与の尿中17-OHCS 値の変動は表8、図3、の如くでT. で投与前に比較して増加したものの5例中3例 ($6.52 \rightarrow 8.64$, $5.73 \rightarrow 7.54$, $4.96 \rightarrow 8.05$) で1例に増加傾向 ($7.88 \rightarrow 8.16$) を、1例に減少 ($7.18 \rightarrow 5.45$) を認め、平均値では $6.45 \pm 0.99 \rightarrow 7.57 \pm 0.96$ と増加をみた。F. では増加したものの1例 ($884 \rightarrow 1255$) で3例は増加傾向 ($463 \rightarrow 534$, $569 \rightarrow 585$, $524 \rightarrow 624$) をみ、1例は減少 ($625 \rightarrow 438$) し、平均値では $613 \pm 122 \rightarrow 678 \pm 248$ と増加傾向を認めた。F/T. では2例に増加傾向 ($7.10 \rightarrow 8.18$, $15.43 \rightarrow 16.67$) を3例が減少傾向 ($8.70 \rightarrow 8.07$, 7.22

$\rightarrow 7.17$, $10.60 \rightarrow 7.75$) をみ、平均値では $9.50 \pm 2.81 \rightarrow 8.95 \pm 2.76$ と減少した。以上の成績からB₆投与によりT. に於ては増加を、F. は増加傾向を、F/T. は不変、又は、減少傾向が認められ、臨床成績としては自覚症状が軽快し肝機能の改善されたものが5例中3例あり1例は不変で1例は増悪した。

3) Vitamine C

Vitamine Cとしては原末を用い、1日500mg、5日間経口投与、総量2500mg投与の尿中17-OHCS 値の変動は表9、図4、の如くでT. は5例中2例に著明な増加 ($4.54 \rightarrow 8.20$, $5.35 \rightarrow 8.02$) を、2例に増加傾向 ($6.26 \rightarrow 6.50$, $5.32 \rightarrow 5.65$) を、1例に減少傾向 ($7.10 \rightarrow 6.71$) をみ、平均値では $5.72 \pm 0.84 \rightarrow 7.02 \pm 0.98$ と増加をみとめた。F. は5例中4例に著明な増加 ($631 \rightarrow 947$, $487 \rightarrow 803$, $605 \rightarrow 877$, $728 \rightarrow 1150$) をみ、1例に減少傾向 ($755 \rightarrow 680$) を、つまり平均値では $641 \pm 90 \rightarrow 891 \pm 240$ と増加した。F/T. は増加、又は、増加傾向を示したものの3例 ($7.77 \rightarrow 12.40$, $11.73 \rightarrow 15.50$, $13.60 \rightarrow 14.34$) で減少傾向を示したものの2例 ($11.69 \rightarrow$

図3 早期妊娠中毒症に対するVitamine B₆ 投与の尿中17-OHCS 値に及ぼす影響

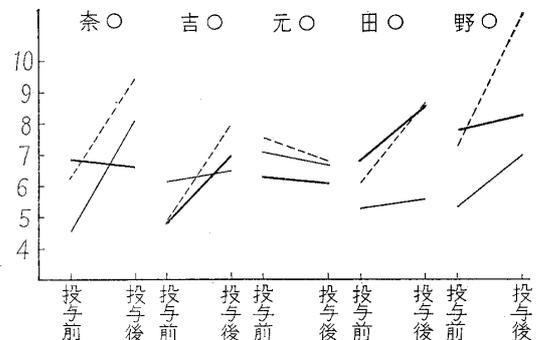
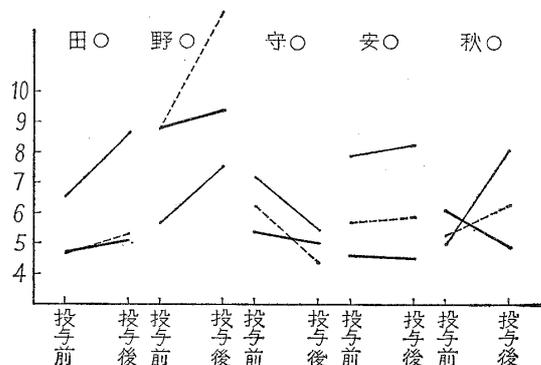


図4 早期妊娠中毒症に対するアスコルビン酸 投与の尿中17-OHCS 値に及ぼす影響



昭和39年9月1日

名 蔵

861-65

表7 早期妊娠中毒症に対する Vitamine B₁投与の尿中17-OHCS値に及ぼす影響
(1日100mg 総量500mg)

| 氏名 | 年齢 | 妊娠月数 | 投 与 前 | | | | | 投 与 後 | | | | | | | | | | | | |
|----|----|------|----------|---------------|------|------|-----|--------|------|---------|------|--------|------|------|-------|-----|-----|----|---------|-----|
| | | | 尿量 ml | 遊り 値 mg | F/T | 食思不振 | 嘔吐 | 尿リウロゲン | モイロハ | 血清蛋白 | ルゴール | 総テロレール | | | | | | | | |
| 迎○ | 26 | Ⅱ | 930 | 7.45 | 463 | 6.21 | (+) | (+) | 8 | 5.7 (-) | 150 | 890 | 8.50 | 654 | 7.69 | (+) | (+) | 5 | 65 (-) | 200 |
| 渡○ | 29 | Ⅲ | 850 | 9.36 | 612 | 6.54 | (+) | (+) | 5 | 7.3 (-) | 200 | 1050 | 4.24 | 343 | 8.09 | (+) | (+) | 5 | 6.6 (-) | 200 |
| 斎○ | 22 | Ⅱ | 1240 | 6.10 | 337 | 5.52 | (+) | (+) | 6 | 6.5 (-) | 150 | 870 | 5.62 | 457 | 8.12 | (+) | (+) | 10 | 6.0 (-) | 250 |
| 村○ | 30 | Ⅱ | 1100 | 4.35 | 385 | 8.87 | (+) | (+) | 9 | 7.2 (-) | 250 | 920 | 4.55 | 639 | 14.04 | (-) | (+) | 8 | 7.5 (±) | 150 |
| 守○ | 27 | Ⅲ | 920 | 5.79 | 435 | 7.53 | (+) | (+) | 11 | 6.0 (-) | 150 | 850 | 7.93 | 616 | 7.76 | (+) | (+) | 9 | 5.5 (-) | 150 |
| 平均 | | | 6.50 | 446 | 6.93 | | | | | | | 6.16 | 541 | 9.14 | | | | | | |
| 平均 | | | 1.12 | 137 | 1.05 | | | | | | | 0.86 | 111 | 2.39 | | | | | | |

表8) 早期妊娠中毒症に対する Vitamine B₆投与の尿中17-OHCS値に及ぼす影響
(1日10mg 静注, 総量70mg)

| 氏名 | 年齢 | 妊娠月数 | 投 与 前 | | | | | 投 与 後 | | | | | | | | | | | | |
|----|----|------|----------|---------------|------|-------|-----|--------|------|---------|------|--------|------|------|-------|-----|-----|---|---------|-----|
| | | | 尿量 ml | 遊り 値 mg | F/T | 食思不振 | 嘔吐 | 尿リウロゲン | モイロハ | 血清蛋白 | ルゴール | 総テロレール | | | | | | | | |
| 田○ | 23 | Ⅲ | 690 | 6.52 | 463 | 7.10 | (+) | (+) | 6 | 6.0 (-) | 250 | 850 | 8.64 | 534 | 8.18 | (+) | (+) | 8 | 5.4 (-) | 150 |
| 野○ | 27 | Ⅲ | 950 | 5.73 | 884 | 15.34 | (+) | (+) | 4 | 6.2 (-) | 150 | 1220 | 7.53 | 1255 | 16.67 | (+) | (+) | 7 | 7.3 (-) | 200 |
| 守○ | 21 | Ⅲ | 1230 | 7.18 | 625 | 8.70 | (-) | (+) | 6 | 5.7 (±) | 250 | 1530 | 5.45 | 438 | 8.07 | (+) | (+) | 6 | 8.4 (-) | 150 |
| 安○ | 25 | Ⅲ | 1150 | 7.88 | 569 | 7.22 | (+) | (+) | 5 | 6.4 (-) | 150 | 980 | 8.16 | 585 | 7.17 | (+) | (+) | 9 | 6.0 (±) | 150 |
| 秋○ | 25 | Ⅲ | 960 | 4.96 | 524 | 10.60 | (+) | (+) | 8 | 7.3 (-) | 200 | 850 | 8.05 | 624 | 7.75 | (+) | (+) | 4 | 6.6 (-) | 200 |
| 平均 | | | 6.45 | 613 | 9.50 | | | | | | | 7.57 | 678 | 8.95 | | | | | | |
| 平均 | | | 0.99 | 122 | 2.81 | | | | | | | 0.96 | 248 | 2.76 | | | | | | |

表9) 早期妊娠中毒症に対するアスコルビン酸投与の尿中17-OHCS 値に及ぼす影響
(1日 500mg 総量2,500mg投与)

| 氏名 | 年齢 | 妊娠月数 | 投与 前 | | | | | | 投与 後 | | | | | | | |
|----|----|------|-------|-------|--------------|-------|------|-----|--------|-------|------|------|-------|---|---------|-----|
| | | | 尿量 ml | 総値 mg | 遊り値 γ | F/T | 食思不振 | 悪心吐 | 尿リウロゲン | モイラント | 血清蛋白 | ルゴール | テロコレル | | | |
| 奈○ | 22 | Ⅲ | 860 | 4.54 | 631 | 11.69 | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | 4 | 6.3 (-) | 200 |
| 吉○ | 22 | Ⅱ | 950 | 6.26 | 487 | 7.77 | (#) | (+) | (-) | (-) | (+) | (+) | (+) | 5 | 7.2 (-) | 200 |
| 元○ | 25 | Ⅲ | 1100 | 7.10 | 755 | 10.63 | (#) | (+) | (-) | (-) | (+) | (+) | (+) | 7 | 6.4 (-) | 200 |
| 田○ | 23 | Ⅲ | 780 | 5.32 | 605 | 11.73 | (#) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | 6 | 6.0 (-) | 150 |
| 野○ | 27 | Ⅲ | 920 | 5.35 | 728 | 13.60 | (#) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | 5 | 7.2 (-) | 300 |
| 平均 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 5.72 | 641 | 11.03 | | | | | | | | | | |
| | | | | 0.84 | 90 | 1.72 | | | | | | | | | | |
| | | | | 7.02 | 891 | 12.79 | | | | | | | | | | |
| | | | | 0.98 | 240 | 3.03 | | | | | | | | | | |

11.49, 10.63→ 10.20) で平均値では 11.03±1.72→ 12.79±3.03と増加した。以上の成績から Vitamine C 投与は尿中17-OHCS 値のT. 及びF. を共に増加させるが, F. の増加がより著しく, したがって F/T. で増加を認めた。臨床所見としては5例中3例に悪阻症状の軽快をみ, 肝機能の改善を認めたが, 他の2例は増悪した。

4. 考按と結論

妊婦の尿中17-OHCS 値を測定した報告は多数に及んでいるが, 妊娠初期より増量し, 中期に一旦, 谷を示し, 末期になるにしたがい再び上昇し, 分娩時に最高となり胎児娩出後, 短期間内に減少して非妊時の正常値にかえるとするVennig⁶⁾, Gemzell⁷⁾⁸⁾, 松下⁹⁾, 加賀山¹⁰⁾, 小西¹¹⁾¹²⁾, の報告があり, その由来について, 赤須¹³⁾は非妊白鼠の副腎を剔除後1~2日は下垂体剔除程のChemocorticoids 値の下降はないが, 妊娠白鼠では副腎剔除によつて急激な下降がみられることから妊娠中は下垂体機能は低下, 又は, 休止状態にあり, 又, それに関する一連の実験から, 胎盤からACTHが分泌され副腎皮質を刺激しているのではないかと述べ, 赤須¹³⁾, 河原¹⁴⁾らは帝王切開によつて得た胎盤抽出エキス中にPaper ChromatographyでProgesteroneやGlucocorticoids の存在を証明し, 更に人胎盤内でProgesteroneがDesoxycorticosterone系のCorticoidsをへてGlucocorticoidsに転換することをin vitroの培養実験で証明し, 妊娠動物は非妊動物に比べ副腎剔除に対して, より強い延命力がある点を述べている。胎盤内Corticosteroidsの存在はVennig⁶⁾が妊娠中に於けるGlucocorticoidの尿中排泄の著明な増加は副腎皮質機能の亢進と共に胎児副腎及び胎盤におけるCorticoids産生に由来するのであらうとし, 同様にDe Courcy¹⁵⁾も胎盤におけるCorticosteroids産生の可能性を主張し, Litter & Rossi¹⁶⁾は人の胎盤の培養実験でPorter-Silber chromogen反応物質としての17-Hydroxycorticosteroidsの生合成を, Little & Shaw¹⁷⁾はProgesterone-4-¹⁴Cと人の胎盤培養実験で17-Hydroxyprogesteroneの産生を報告し, 北岡¹⁸⁾もprogesterone添加培養によりDesoxycorticosteroneの生成を認めDesoxycorticosteroneの添加培養によりCorticosteroneの生成が認められるから, 胎盤に於てProgesterone→Desoxycorticosterone→Corticosteroneの生成反応が行われる可能性があるとし, Progesteroneより19 α -Hydroxyprogesteroneの転化生成は認められたが, 17-Hydroxyprogesteroneより17-OHCSへの転化生

成は認められなかつたとしている。また、Addison 病は妊娠が進むと甚しく臨床症状が好転しCorticoids 排泄値は妊娠晩期に正常値にまで上昇する¹⁹⁾²⁰⁾こと等から妊娠時には胎盤由来のCorticoidsの分泌がなされ病態を好転させ、又、尿中Chemocorticoids値の増加がみられるものとされている。けれども胎盤がCorticoidsを分泌している点について否定的の学者もある、即ち、Baulier²¹⁾はAddison病の妊娠例で胎盤に17 α -Hydroxylaseの存在を否定し17 α -Hydroxycorticosteroidsの産生はないとし、松葉²²⁾²³⁾も妊娠1~3カ月の幼若胎盤を材料としてRadioactive steroidsを用いてのin vitroの実験で同様の報告をし、太田²⁴⁾も他の臓器に比較して胎盤に17 α -Hydroxylaseの存在が少ないとしている。早期妊娠中毒症と副腎皮質の関係については、Baudowin²⁵⁾らが1912年に臨床的観察を基礎として悪阻を副腎皮質の機能低下に帰し、Staemmler³⁾は尿中Corticoidsは健康早期妊婦の50%に減少しているとし、Elert²⁶⁾は早期及び、晩期妊娠中毒ともに尿中Corticoidsは減少しており、悪阻ではACTH負荷試験で尿中Corticoidsは平均85%は増加したが、妊娠腎では反応しなかつたとしている。赤須²⁾¹³⁾は絨毛性GonadotropinにACTH作用があり、悪阻の場合にはGonadotropin levelが異常に高いこと、或いは、妊娠動物では副腎が肥大しており副腎を剔出すると尿中Chemocorticoidsが著減すること等から下垂体、副腎皮質、胎盤系に何らかの変調を来しているのではないかと推定している。私の実験成績では重症例では17-OHCS値は減少を認めたが、これは副腎皮質機能の低下にもとづくHormone産生の減少によるものか、下垂体前葉の変調によるものか、あるいは胎盤内の代謝障害によるものか、更に肝などの代謝異常によるものかは結論づけられない。晩期妊娠中毒症と副腎皮質の関連についてはTobian²⁷⁾は浮腫のあるものにはFormaldehyd生成Corticoidの増量を認め、Devis²⁸⁾及びParviainen²⁹⁾、Lloid³⁰⁾も尿中Corticoidsの増量を報告し、Devis²⁸⁾は子癇前症(子癇)では副腎皮質機能の亢進があるが絶対的なものではなく、更に、過剰排泄によるものと考えられ、又、Hormone平衡の失調によるものと考えられるが、それが原因的のものか結果的のものかは不明であると述べており、Riviere³¹⁾は中毒症の場合尿中Corticoidsに著変がないと報告しているが、一方Vennig³²⁾は生物学的測定法でBiocorticoidsの減少を報告し、Staemmler³⁾⁴⁾、Elest²⁶⁾、小西¹¹⁾¹²⁾、松下⁹⁾、神立³³⁾、谷山³⁴⁾、らも尿中Corticoidsの減少を

報告し定説はない様である。Fauvet³⁵⁾らによれば軽度の中毒症では副腎の増大を、重症例では縮少を、子癇による死亡例では萎縮がみられたと報告している。赤須^{2)36)~39)}は更にCorticoidsを分析したとき、水可溶性分劃は中毒症に於ては少なく、水難溶性分劃が多く、しかも増量したCorticoidsにBiocorticoidsの性状が認められないとしており、その実験成績から晩期妊娠中毒症では尿中Chemocorticoidsの増量しているもの及び減少しているものなどを認め、減少例では臨床経過が不良であり、理論的にはHydrocortisone系のCorticoidsの投与が有効であるとしその報告がなされている。私の実験成績でも増量例も認めたが多くは減少しており、重症例に於て、より著明に減少を認め臨床症状の改善と共に増量した。

次に妊娠とB₁との関係については、古くから妊娠時には代謝は亢進しており、したがって物質の酸化、分解が盛んに行われておることから糖質の中間代謝に助酵素として働くB₁は極めて必要とされ、特に妊娠早期及び悪阻の場合には糖原の欠乏があり、これは副腎皮質機能不全による不完全磷酸化にもとづくものとされている。この点からも妊娠時には大量のVitamineが必要であり、ことに悪阻の治療にはC、B₁、B₂、等が、更に最近では肝における代謝過程研究の進歩と共に強肝Vitamine剤、Vitamine B₆に期待がもたれ可成りの治療成績もあげられている。さてB₁の副腎に及ぼす影響については、古くはSárfy⁴⁰⁾(1939)がB₁欠乏により、ラット及びハトの副腎アドレナリン量は初期に増加し以後減少すると報告したのに始まり、Deane⁴¹⁾はB₁欠乏及び、食餌制限群の副腎の肥大、束状層のKetosteroids産生増加像を認めたが4週間後には減少し、これらの変化はB₁欠乏群の方が食餌制限群より著しく早期に現われるとし、B₁欠乏により一過性にACTH刺激作用が惹起され、ために副腎皮質を亢進させるがやがてその消耗を来すものと説明し、同様にSkelton⁴²⁾はB₁欠乏による胸腺の萎縮、副腎の肥大、睾丸及び精囊腺の發育障害はStressを受けた動物のそれと同様に特異的でB₁欠乏が更に進むとSudan好性顆粒の増加及びAsAの減少することを報告し、Wilwerth⁴³⁾はラットでCortisone投与により既存のB₁欠乏症状が増強し、B₁投与によりCortisoneによる發育阻止を抑制したと報告し、同様の報告を井上⁴⁴⁾⁴⁵⁾らは栄養失調患者について、山口⁴⁶⁾らはAddison病についてB₁の利用障害をCortisone投与が改善するとしている。以上の如く副腎皮質はB₁や他のVitamine

の磷酸化を支配しているのではないかと考えられている。私の重症悪阻に対する B_6 500mg投与ではT. 値では一定の傾向を認めなかつたが、F. 値で増加を認め、肝機能は改善され悪阻症状が軽快したのは疲憊した副腎皮質を賦活したものか或いは同ホルモンを分泌していると考えられる胎盤の機能異常に関与した結果か速断しえないところである。

次に妊娠と Vitamine B_6 の関係について、Wachstein⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾らは B_6 負荷試験の結果、妊娠は B_6 の比較的欠乏、即ち、 B_6 需要量の増加を認め、Mc Ganitz⁽⁵⁰⁾は妊娠、その中でも悪阻の場合には血中尿素は低く、ために B_6 投与の必要を述べ、入江⁽⁵¹⁾も妊婦尿中 B_6 の減少を認め、 B_6 需要増加の理由を、正常妊婦では蛋白同化及び異化ホルモンの増加により B_6 代謝が亢進しているためと報告し、渡辺⁽⁵²⁾は妊娠血中 B_6 量が妊娠7カ月以降では非妊時に比べて減少しているとし、石井⁽⁵³⁾は血清 Cholinesterase の測定から B_6 に自律神経系への調節作用があり、それ故に悪阻に有効であるものとしている。 B_6 と副腎皮質との関連についての報告は少いが、Dean⁽⁴¹⁾らは B_6 欠乏ラットでは初期に副腎の肥大を起し6週間後に正常に復するとし、Cambridge⁽⁵⁴⁾は、6週間の B_6 欠乏食後に B_6 を投与し副腎皮質の変化を軽減、抑制すると報告し、Butler⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾らは B_6 欠乏、下垂体剔除ラットにACTHを投与し、体重抑制群及び自由食群と同程度の副腎 AsA の減少と副腎重量の増加をみたとし、又、Stress 暴露後ACTHを、自由群、体重抑制群および B_6 欠乏群に投与し、いずれも同程度の流血中好酸球数の減少を認めたことより B_6 欠乏が、Stress に対応しえたとし、 B_6 欠乏はACTHと11-Oxysteroids 放出の障害にならないものと報告している。Weir & Müller⁽⁵⁷⁾はACTH放出後血中及び尿中 B_6 の増量を報告し、Eisenstein⁽⁵⁸⁾は B_6 欠乏ラットではHydrocortisone の Glucocorticoids 作用が減少しているとしている。

山田⁽⁵⁹⁾らは B_6 欠乏ラットの尿中17-KS の減少及び、Thorn's Test から副腎皮質の機能低下を B_6 欠乏は起すとしている。私の悪阻に対する B_6 投与の成績では17-OHCS のT. は上昇し、F. は増加傾向か又は不変が認められた。これは B_6 が下垂体・副腎系を賦活しあるいは胎盤に於けるステロイド代謝異常を是正すると共に又、肝における Corticosteroids の破壊を抑制し、肝機能を改善したためと思われる。

最後に Vitamine C (以下 AsA と略) は妊娠により

亢進する内分泌腺に於て需要が高められているとされており、殊に Corticosteroids 及び、Progesterone の生産に関連し、その他、母体の代謝亢進にともない中間代謝に不可欠とされており、又、胎児及び胎盤の増大により特に妊婦はAsAの需要が増加しておることは Wachholder & Hamel⁽⁶⁰⁾, Snelling & Jackson⁽⁶¹⁾, Teel⁽⁶²⁾, 御馬舎⁽⁶³⁾, Lund & Kimble⁽⁶⁴⁾, Javert & Stander⁽⁶⁵⁾, Widenbaue⁽⁶⁶⁾, Neuweiler⁽⁶⁷⁾, Gaetgens⁽⁶⁸⁾ らにより指適され、Durey⁽⁶⁹⁾は副腎皮質の束、網状層の AsA が妊娠時に減少し、分娩後増加すると報告し、Reyer⁽⁷⁰⁾, Vogt⁽⁷¹⁾, 藤野⁽⁷²⁾はC欠乏妊娠動物は殆んど流早産するとしその必要性が強調されている。又、Liepelt⁽⁷³⁾によれば妊婦のAsA 負荷試験で AsA-Difizit を認め悪阻及び妊娠腎では更に不足しているとしている。副腎皮質と AsA との関連は密接で、副腎 AsA の測定により副腎機能の推定がなされていることは周知のところである。in vitro では AsA は Corticoids の産生を著しく高めるが生体内では AsA 欠乏状態でも ACTH 投与による副腎皮質ホルモンの産生は正常であるという Daughaday⁽⁷⁴⁾, Long⁽⁷⁵⁾ の報告もあるが、Bucchus⁽⁷⁶⁾, Heiffer⁽⁷⁷⁾らは大量のAsA 投与で尿中17-KS の減少、尿中 Chemocorticoids の増加があると述べ、友野⁽⁷⁸⁾も正常人では17-KS の減少、Chemo 値の増加がみられるが、肝機能障害では Chemo 値には著変なく17-KS 増加があることを報告、今川⁽⁷⁹⁾は AsA 投与が壊血病モルモットの Ketosteroids の減少を抑制するとし、Oertel⁽⁸⁰⁾らは AsA 自由食のものは17-KS 及び遊離型 Corticoids が高いとし、Fervanis⁽⁸¹⁾は正常婦人に AsA を投与すると17-KS の平均値の上昇をみたが、全部の婦人に認められたのではなく、一部の婦人では僅かではあるが減少したと報告し、Haynes⁽⁸²⁾らは5名の婦人に AsA 1g 投与、翌日 2.5g を投与したが17-KS 及び17-OHCS 値には影響がなかつたとしている。私の悪阻に対する投与成績では5例中4例にT. 及びF. の著明な増加を認め1例に軽度の減少をみ、肝機能は改善され悪阻症状は軽快した。これは AsA 投与により母体の AsA-Defizit を改善し疲憊した副腎皮質を賦活したためかあるいは同様胎盤のステロイド代謝異常に AsA が重要な役割を果たしたためかと思われる。

以上の各実験から私は以下の如く結論する。

1) 妊婦の尿中 17-Hydroxycorticosteroids 値の推移は総値及び遊離値共に妊娠初期に著増し、妊娠中期にはやや減少し、妊娠後期に再び著増した。この間に遊離値

と総値の比では著明な変化を認めなかつた。

2) 早期妊娠中毒症の場合には、総値及び遊離値共に減少しているのを認めたが、とくに総値の減少は著明で遊離値の減少は軽度であつた。晩期妊娠中毒症の場合には同期の正常妊婦に比較して、総値及び遊離値共に減少したが、総値の減少よりも遊離値の減少が著明であつた。以上から重症の妊娠中毒症では糖質コルチコイド代謝は減退しているものと思われる。

3) 早期妊娠中毒症に対する Vitamine B₁ 500mg 投与では総値には一定の傾向が認められなかつたのに比べ、遊離値は著明に増加するのを認め、遊離値と総値の比は増加した。

4) 早期妊娠中毒症に対する Vitamine B₆ 70mg 投与では、総値の増加を認め、遊離値は増加傾向があり、遊離値と総値の比は不変か又は、減少傾向が認められた。

5) 早期妊娠中毒症に対する Vitamine C 500mg 投与で、総値及び遊離値共に増加を認めたが、遊離値の増加が総値におけるそれよりも著しく、したがって遊離値と総値の比は増加を認めた。

6) これら Vitamine の投与はいづれも一部を除き肝機能を改善し、悪阻症状を軽減し有効であつた。

擧筆するにのぞみ、御指導、御校閲を賜った恩師赤須文男教授に深謝致します。

文 献

- 1) Selye, H.: J. Clin. Endocrinol. 6: 117, 1946.
- 2) 赤須: 副腎皮質と胎盤。—3) Staemmler, H. J.: Deut. Med. Wchschr. 2: 84, 1954. —4) Staemmler, H.J.: Geburtsh. u. Frauenhk. 15: 788, 1955. —5) 名越: 日産婦誌, 13: 711, 昭36. —6) Vennig, E.H.: Endocrinol. 39: 203, 1946 (Abst.). —7) Gemzell, C.A.: J. Clin. Endocrinol. 13: 898, 1953. —8) Gemzell, C.A. et al.: Acta Endocrinol. 23: 158, 1956. —9) 松下: 日産婦誌, 5: 1191, 昭28. —10) 加賀山: 日産婦誌, 7: 323, 昭30. —11) 小西: 日産婦誌, 7: 1523, 昭30. —12) 小西: 日産婦誌, 7: 1585, 昭30. —13) 赤須: 日産婦誌, 7: 655, 1955. —14) 河原・他: 「ホと臨」3: 865, 昭30. —15) DeCourcy, G. et al.: Nature 170: 494, 1952. —16) Little, B. & E. Rossi: Endocrinol. 61: 109, 1957. —17) Little, B. & A. Shaw: Acta Endocrinol. 36: 455, 1961. —18) 北岡: 日本内分泌学会雑誌, 10: 933, 昭39, 沢崎より. —19) Jailer, J.W. et al.: J. Clin. Invest. 29: 1430, 1950 (Abst.). —20) Samuels, L.T. et al.: Endocrinol 32: 422, 1943 (Abst.). —21) Baulier, E.E. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 16: 690, 1956. —22) 松葉: 最新医学,

- 12: 1170, 1957. —23) 松葉: 日本内分泌学会雑誌, 39: 949, 1964. —24) 太田: 日本内分泌学会雑誌, 39: 842, 1963. —25) 26) より引用. —26) Elert, R.: Arch. Gynäk. 186: 237, 1955. —27) Tobian, L.: J. Clin. Endocrinol. 9: 319, 1949. —28) Deuis, R.: Gynec. et Obstetr 53: 57, 1954. 産婦綜覧, 4: 304, 1956. —29) Parviainen, S.: 2) より引用. —30) Lloid, C.W.: J. Clin. Endocrinol. 11: 786, 1951. —31) Rivière, M. et al.: Gynec et Obst. 5, 309, 1954 (Abst.). —32) Vennig, E. H. et al.: Am. J. Obst. & Gynec. 67: 542, 1954. —33) 神立: 日産婦誌, 8: 83, 昭31. —34) 谷山: 日産婦誌, 9: 991, 昭32. —35) Fanuet: 2) より引用. —36) 赤須: 日本産婦人科全書. —37) 赤須: 内分泌のつとめ, 第5集, 昭29. —38) 赤須: 産と婦, 22: 16, 1955. —39) 赤須: 治療, 37: 1019, 1955. —40) Sarfy, E.: Z. Physiol. Chem. 262: 87, 1939 (Abst.). —41) Deane, H.W. & J.H. Shaw: J. Nutrition 34: 1, 1947. —42) Wilverth, A.M. & J. Meites: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 83, 872, 1953. —43) 井上・須沢: ビタミン, 1: 81, 1948. —44) 井上・他: ビタミン, 12: 358, 1957. —45) 山口: ビタミン, 8: 479, 1955. —46) Wachstein, B.B. et al.: Am. J. Obst. & Gyne. 46: 283, 1943. —47) Wachstein, B.B. et al.: Am. J. Obst. & Gynec. 47: 389, 1944. —48) Wachstein, B.B. et al.: Am. J. Obst. & Gynec. 66: 1208, 1953. —49) McGanitz, W.J. et al.: J. Biol. Chem. 178: 511, 1949. —50) 入江: 日産婦誌, 9: 1017, 1957. —51) 渡辺他: 日産婦誌, 19: 205, 1960. —52) 石井: 日産婦誌, 11: 237, 1959. —53) Cambridge, C.D.; Brit. J. Nutrition 10: 347, 1956. —54) Butler, L.C. & H.F. Morgan: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 86: 264, 1954. —55) Butler, L.C. & A.F. Morgan: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 83: 655, 1953. —56) 2) より引用. —57) Eisenstein, A.B.: Endocrinol. 671: 97, 1960. —58) 山田他: 内分泌と代謝, 1: 175, 昭33. —59) ~68) 中山: 日本産婦人科全書, 3/I, P. 341, より引用. —69) Durey, J. M.: Endocrinol. 13: 184, 1952. —70) ~72) 中山: 日本産婦人科全書, 3/I, p. 341より引用. —73) Liepelt, Ad.: Arch Gynäk. 164: 385, 1937. (Abst) —74) Daughaday, W.H. et al.: J. Clin. Endocrinol. 8: 244, 1948. —75) Long, C.N.H.: Fed. Proc. 6: 461, 1947. —76) Bucchus, H. et al.: Endocrinol. 51: 302, 1952. —77) Heiffer, H.: Am. J. Physiol. 171: 33, 1953. —78) 友野他: 「ホと臨床」, 2: 11, 1954. —79) 今川内分泌, 29: 111, 1953. —80) Oertel, G. & H. Hein: 59) より引用. —81) Fervanis, G. & G. Dellepian: Minerv. Gynec. 7: 434, 1955. Zbl より. —82) Hynes R. C. & H.L. Sheid: J. Clin. Endocrinol & Metab. 15: 1257, 1955. (特別掲載 No. 1759 昭39・7・6 受付)