

無脳児妊娠の尿中ホルモン値について

順天堂大学医学部産科婦人科学教室（主任 水野重光教授）

大学院学生 新家 薫

概要 妊娠経過と共に急激に増加する Estrogen の生合成機序や代謝過程については、近年アイソトープ標識ステロイドなどの応用により急速に発展し、妊娠中の多量の Estriol 産生には胎児の関与が必要といわれている。一方無脳児妊娠は、Frandsen & Stakemann の報告以来 Estrogen が低値を示すことで注目され、妊娠中の Estrogen 代謝を究明するには絶好な biological な環境である。

著者は、妊娠中に診断しえた9例の無脳児妊娠例について母体尿中ホルモン値を測定し正常妊娠例に比べて Estrone, Estradiol は $\frac{1}{5}$, Estriol は $\frac{1}{15}$ と特に低値を示すことを認めた。また無脳児および胎盤の病理組織学的検索では、胎盤に異常を認めず、また無脳児副腎は強度に萎縮し、胎児副腎の特徴である所謂胎生改造層の細胞は散在的にしか認められなかった。更に無脳児妊娠の低 Estrogen 値と Estrogen 生合成に関与する胎児の意義を究明するために母体副腎機能を Betamethasone で抑制し、胎児側に Dehydroepiandrosterone を投与した結果、無脳児妊娠の Estrogen の由来は主として母体側にあり、無脳児妊娠の低 Estrogen は胎児側に起因し、これには副腎の萎縮が関連している様に思われる。

緒 言

妊娠経過と共に、母体の Estrogen（以下Eと略す）が著明に増加することが知られ、母体尿中 Estriol（以下Et.）と生下時体重との相関関係を示す報告は数多く見られる²⁾⁴⁾。しかし妊娠後半期における多量のEの由来およびその代謝過程については未だ不明の点も少なくない。Ryan⁴²⁾⁴³⁾が胎盤において Androstendione（以下A）および Testosterone（以下T）らの androgenic hormon が Estrone（以下Eo）および Estradiol（以下Ed）に転換することを報告して以来、胎盤組織におけるEの産生について in vitro では多くの報告があるにも拘らず、Etの産生を証明した報告はなく妊娠中の多量のEt産生には胎児の関与が必要であると考えられている³⁴⁾。

即ち Casmmmer¹³⁾ は、臍帯を結紮し胎児—胎盤間の循環を断つことにより、母体尿中Eが急激に減少することを報告し、更に Klausner & Ryan³⁰⁾ 臍帯動脈と静脈血中の Eo, Ed は、静脈中の方がより高濃度であることより、胎盤より分泌された Eo, Ed が胎児内で代謝されると推論している。また胎児内臓器のEの代謝については、肝にEtが多量に分布すること¹⁷⁾、肝、腎、副腎とに Ed-4-¹⁴Cを incubate すると、Et-4-¹⁴Cに転換する³⁵⁾ こと、胎児副腎に Acetate-4-¹⁴Cを incubate すると Dehydroepiandrosterone（以下DHA）-4-¹⁴C および A-4-¹⁴C

に転換する⁶⁾ ことより、胎児の中特にEの代謝に関与するのは、肝および副腎と考えられている。

Frandsen & Stakemann²⁰⁾ は、無脳児妊娠の母体尿中Eが非常に低いことおよび強度に萎縮した胎児副腎に着目し、胎児副腎がEに転換する precursorを産出するのではないかとの疑問を投じて以来、無脳児妊娠は妊娠中のEの生合成および代謝過程を知る上に絶好な biological な環境として注目されている。

私は、昭和39年7月より、昭和41年9月に至る間に、当教室および関連病院で妊娠中に診断しえた9例の無脳児妊娠例について、母体尿中 Eo, Ed, Et, Pregnanediol（以下Pd）、17-KS, 17-OHCSを測定し、更に娩出した無脳児については副腎を中心として病理学的検索を施行した。また2症例については、無脳児妊娠に低値ながらも存在するEの由来およびE代謝に関与する胎児の意義を知るために、Eの precursorである androgenic hormonのうちEへの転換率が高いといわれている DHA⁴⁴⁾⁵⁴⁾について、母体側の主な分泌臓器である副腎¹⁾を Betamethasoneにより抑制し、羊水中にDHAを注入して尿中の各ホルモン値を測定し、いささかの知見を得たので報告する。

実験方法

1) 尿中ホルモン測定法

検体の24時間尿は、採取後できる限り速やかに測定したが、測定まで4℃の氷室中に保存した。測定は1検体につき2回ずつ行ない、その平均値を求めた。各ホルモン測定法は次の通りである。

a) 尿中Eの測定

尿中Eは、Brown法¹²⁾の変法である神戸川法²⁶⁾²⁷⁾を用いた。被検尿 200ml を塩酸で加水分解後、形の如くエーテル、40%苛性ソーダ、エーテルで抽出し、E法は、ジメチル硫酸でメチル化してベンゼンで抽出、アルミナ1gに吸着後、40%ベンゼン・石油エーテル、ベンゼン、3%メタノール・ベンゼン Eo, Ed, Et 分画したF法は、アルミナ1gに吸着後1%, 5%, 30%メタノール・ベンゼンで分画後、キノール硫酸で発色、Weckmannの分光光度計を用い、波長480, 515, 550mμで測定 Allenの補正式で補正した。なおこの全行程での回収率は、E法はEo 54%, Ed 53%, Et 62%, F法ではEo 63%, Ed 60%, Et 66%, であつた。エーテルは34~36℃の溜分、ベンゼンは木本の方法²⁹⁾により硫酸クロモゲンを除外して使用、アルミナはメルク製を用いた。

b) 尿中 Et の測定

臨床応用に便利とするために簡易化した中山法³⁶⁾を妊娠10カ月の正常妊娠の1部の症例に用いた。本法の全行程回収率は58%であつた。

c) 尿中 Pd の測定

神戸川法²⁸⁾を用い、全行程の回収率は83%である。

d) 尿中 17-KS の測定

Dereker¹⁸⁾の変法によつた。

e) 尿中 17-OHCS の測定

Reddy-Jenkins-Thornの方法³⁹⁾によつた。

2) 病理組織学的検索

常法の如く、10%ホルマリンに固定後、薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない検鏡した。

実験成績

1) 正常妊娠10カ月における尿中ホルモン値

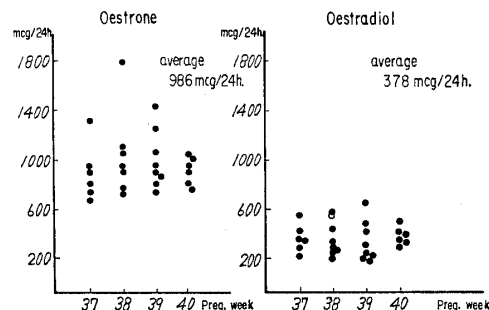
a) Estrone (Eo)

Brown-神戸川法により測定した27例のEo, Ed値は第1図の如くである。

Eoは、妊娠37週の平均が922mcg/day、以後妊娠38週は1050mcg/day、妊娠39週は1019mcg/day、妊娠40週は928mcg/dayで、妊娠10カ月の平均は、986±84.9mcg/dayであつた。

第1図 正常妊娠の Eo, Ed

The excretion of Eo, Ed, in normal pregnancy at term



b) Estradiol (Ed)

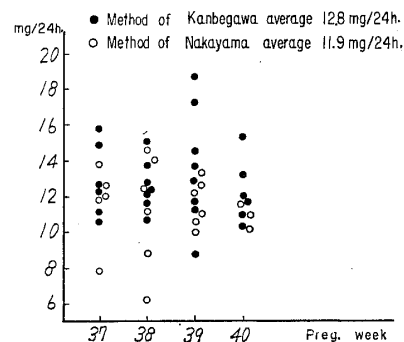
Edは、妊娠37週の平均が403mcg/day、妊娠38週は405mcg/day、妊娠39週は353mcg/day、妊娠40週は357mcg/dayで妊娠10カ月の平均は378±36.9mcg/dayであつた。

c) Estriol (Et)

Etは、Brown-神戸川法および中山法により測定し、正常妊娠10カ月の値は第2図に示す様に、Brown-神戸

第2図 正常妊娠の Et

The excretion of oestriol in normal pregnancy at term



川法によるものは、妊娠37週の平均が12.9mg/day、妊娠38週は12.7mg/day、妊娠39週は13.6mg/day、妊娠40週は12.2mg/dayで、正常妊娠10カ月の平均は12.8±2.1mg/dayであつた。

一方中山法によるものは、妊娠37週の平均が11.6mg/day、妊娠38週は12.2mg/day、妊娠39週は11.8mg/day、妊娠40週は11.7mg/dayで、正常妊娠10カ月の平均は11.9±2.1mg/dayであつた。

d) Et と Eo+Ed 比

Brown-神戸川法により測定した正常妊娠10カ月値のEtとEo+Ed比は8.7である。

第1表 正常妊娠の Pd

THE EXCRETION OF Pd. IN NORMAL PREGNANCY AT TERM				
Preg. 37 w	38 w	39 w	40 w	
44.3	49.2	41.5	38.8	
40.2	37.8	40.2	38.0	
37.6	33.1	38.6	34.2	
33.6	25.3	30.5	29.0	
23.0	21.1	30.0	27.4	
	20.6	20.1	26.9	
average 33.1±7.6 mg/24h.				
(Method of Kanegawa)				

e) Pregnanediol, 17-KS, および 17-OHCS

正常妊娠10カ月の Pd は第1表に示す如く、平均は 33.1±7.6mg/dayであり、17-KSの平均は 7.3mg/day、17-OHCS の平均は 4.4mg/day であった。

2) 無脳児妊娠

a) 妊娠経過および児の剖見所見

無脳児妊娠例の既往歴、妊娠経過および剖見所見についての概要は第2表に示す如くであるが、簡単に各症例について述べる。

第2表 無脳児妊娠の既往、今回の妊娠経過および病理検査成績

CLINICAL DATA ON THE PREGNANCIES WITH ANENCEPHALIC MONSTERS

case	age	history	present pregnancy	delivery week	sex	weight	length	placenta weight	adrenal weight	died at
1	33	nat. deliv.	—	43	♂	3250g	50cm	700g	500mg	18 h.
2	25	nat. d. lab.	hydram.	39	♀	1940	44.5	500	600	1 h.
3	25	Primigr.	—	43	♂	2200	37	530	500	deliv.
4	24	—	hydram.	36	♂	1810	42	450	350	deliv.
5	26	—	—	44	♂	2300	47	540	650	6 h.
6	27	—	—	42	♂	3300	48.5	550	600	deliv.
7	26	—	—	42	♀	2900	48	470	400	15 h.
8	26	nat. deliv.	mild toxemia	41	♀	2800	53	500	500	deliv.
9	32	lab.	—	41	♀	2500	45	300	300	deliv.

(症例1) K.T. 33才

初経17才3カ月、月経は不整、29才で正常分娩により生児をうる。

(今回の妊娠経過) 最終月経は昭和38年9月7日、妊娠4カ月膀胱炎にてクロラムフェニコール4g服用、胎動初感は同年12月中旬、昭和39年7月10日腹部単純X線撮影で無脳児妊娠と診断、同年7月17日分娩誘発にて分娩 apgar score 4点、18時間後死亡した。

(剖見所見) 脳組織は見当らず、下垂体は前葉發育不全、後葉は欠損、甲状腺正常、胸腺肥大(重量31g)、副腎強度に萎縮(重量500mg)し、肝正常、睪丸發育不全で停溜睪丸を示し、胎盤は正常であった。

(症例2) T.I. 25才

初経14才、月経整順、既往妊娠2回、うち正常分娩1

回、自然流産(妊娠3カ月)1回。

(今回の妊娠経過) 最終月経は昭和38年12月20日、胎動初感は昭和39年5月上旬、妊娠9カ月中旬で子宮底36cm、腹囲93cm、羊水過多症を疑い、腹部単純X線撮影を行ない無脳児妊娠と診断、同年9月24日分娩誘発し、同月27日分娩、羊水約2200ml、apgar score 1点、48分後死亡。

(剖見所見) 脳組織および下垂体は見当らず、甲状腺正常、胸腺著明に肥大(重量35g)、副腎萎縮(重量800mg)、肝正常、子宮および卵巣も正常。胎盤は母体側一面に石灰沈着を認めた。

(症例3) Y.M. 25才

初経13才、月経整順で既往妊娠はない。

(今回の妊娠経過) 最終月経は昭和39年2月、妊娠中は特に異常なく経過したが、分娩予定日を過ぎても陣痛発来せず、同年11月26日関連病院に来院し、来院時所見では、子宮底33cm、腹囲94cm、外診によりすでに児頭を触知出来ず、児心音正常、分娩誘発を行ない、分娩経過中に無脳児と診断した。apgar score 1点、分娩直後に死亡。

(剖見所見) 脳組織は見当らず、下垂体は發育不全、甲状腺やや肥大し、胸腺肥大、副腎萎縮(重量500mg)、停溜睪丸を認めた。胎盤は正常。

(症例4) A.M. 24才

初経13才、月経整順、既往妊娠なし。

(今回の妊娠経過) 最終月経は昭和39年11月9日、胎動初感は昭和40年4月中旬、妊娠9カ月初旬羊水過多症を疑って腹部単純X線撮影を行ない無脳児妊娠と診断、分娩誘発により同年7月21日分娩、apgar score 3点、分娩直後に死亡した。羊水約1700ml。

(剖見所見) 脳組織は見当らず、下垂体は前葉發育不全、後葉欠損し、甲状腺正常、胸腺肥大(重量18g)、副腎萎縮(重量350mg)、睪丸發育不全、停溜睪丸を認めた。胎盤正常。

(症例5) M.Y. 26才

初経12才2カ月、月経整順、既往妊娠なし。

(今回の妊娠経過) 最終月経は昭和39年8月24日、胎動初感は同年12月中旬、昭和40年5月24日外診で児頭を触知しないため、腹部単純X線撮影により無脳児と診断、6月26日分娩誘発により分娩、apgar score 2点、分娩後6時間で死亡。

(剖検所見) 下垂体は見当らず、甲状腺正常、胸腺肥大(重量20g)、副腎萎縮(重量650mg)、肝および睪丸正

常、胎盤正常。

(症例6) Y.K. 27才

初経16才8カ月、月経不整、既往妊娠なし。

(今回の妊娠経過) 最終月経昭和39年10月29日、胎動初感は昭和40年3月初旬、同年8月3日外診で児頭を触れていないため腹部単純X線撮影を行ない無脳児妊娠と診断、同年8月26日分娩誘発により分娩、apgar score 1点、分娩直後に死亡。

(剖見所見) 脳組織は認められず、下垂体は發育不全、甲状腺および胸腺は肥大(重量15g)、副腎萎縮(重量600mg)、肝正常、睾丸は停溜睾丸を認め胎盤は異常がなかった。

(症例7) T.T. 26才

初経15才4カ月、月経整順、既往妊娠なし。

(今回の妊娠経過) 最終月経昭和39年11月23日、妊娠悪阻症状強く、マイレン酸プロクロルベラジン21錠服用、胎動初感昭和40年4月初旬、同年8月25日外診で児頭を触知出来ぬため腹部単純X線撮影を行ない無脳児妊娠と診断し、同年9月16日分娩誘発により分娩、apgar score 3点、15時間後に死亡。

(剖見所見) 脳組織は認められず、下垂体は發育不全、甲状腺は正常、胸腺肥大(重量18g)、副腎著明に萎縮(重量400mg)、肝および卵巣は異常なく、胎盤も正常であつた。

(症例8) M.H. 26才

初経12才7カ月、月経整順、既往妊娠1回、正常分娩で生児をうる。

(今回の妊娠経過) 最終月経昭和40年9月20日、妊娠2カ月に妊娠悪阻症状強く某内科で十二指腸潰瘍の診断のもとに胃のX線検査をうけている。胎動初感昭和41年1月下旬、同年5月下旬より下肢に浮腫、血圧158~88mmHg、尿蛋白30mg/dlを認め、同年6月7日腹部単純X線撮影により無脳児妊娠と診断し、7月4日分娩誘発により女児を分娩、apgar score 1点、分娩直後に死亡した。

(剖見所見) 脳組織は認められず、下垂体は前葉發育不全、後葉欠損し、甲状腺正常、胸腺肥大(重量15g)、副腎萎縮(重量500mg)、肝および卵巣は正常、胎盤には異常がなかった。

(症例9) H.M. 32才

初経18才4カ月、月経整順、既往妊娠1回、妊娠2カ月に自然流産。

(今回の妊娠経過) 最終月経昭和40年11月5日、妊娠中特に異常はなく経過し、同年8月11日腹部単純X線撮影により無脳児妊娠と診断し、同年8月23日分娩誘発により女児を分娩、apgar score 1点、分娩直後に死亡。

(剖見所見) 脳組織は見当らず、下垂体は前葉發育不全、後葉欠損し、甲状腺正常、胸腺肥大(重量25g)、副腎は著明に萎縮(重量300mg)、肝は正常、卵巣はやや發育不全を認め胎盤は正常であつた。

〔剖見結果の要点〕

無脳児の下垂体は發育不全状態を示し、これが副腎萎縮、胸腺肥大に影響している様に思われる。肝は正常、卵巣、睾丸は、發育不全を示しているものも一部認められた。無脳児妊娠の胎盤は、石灰沈着を認めた1例を除き正常であつた。

無脳児副腎の組織学的検索の結果、全例に胎生改造層の早期退縮ないし層分化の完了していない未分化型を示した。写真1は、生後20分で死亡した成熟男児の副腎で、所謂永久層の内側に好酸性に染まり多面形又は多角

写真1 妊娠10カ月、分娩後死亡した成熟児の副腎



写真2 無脳児副腎

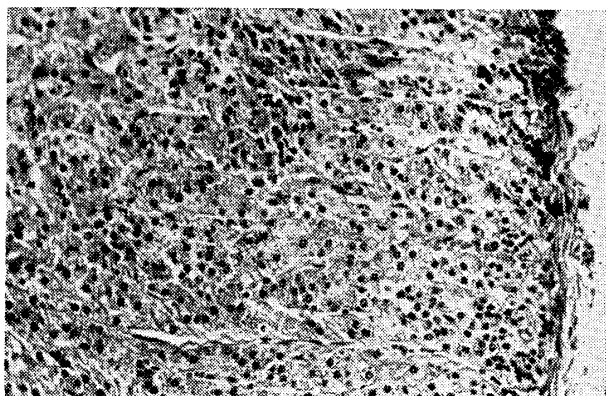


昭和42年6月1日

新家

591—61

写真3 無脳児副腎



形の比較的大きな細胞より成る胎生改造層が見られるに比べ、写真2に示す如く無脳児副腎は、被膜の血管形成が顕著で、永久層は全体的に狭く原形質は明るく核も多形で排列も不規則であり、内側は高度の充血とともに一部胎生改造層の細胞の散布が認められる。写真3は無脳児副腎の強拡大である。

b) 無脳児妊娠の尿中ホルモン値

無脳児妊娠の尿中ホルモン値は、1日の検索に終つたもの1例を除き、他の8例は3～12日間連続して測定した。

i) Estrone (Eo)

無脳児妊娠の尿中Eは第3表、各症例の平均は第4表に示した。

第3表 無脳児妊娠のE

case	preg. week	Eo mcg/24h	Ed mcg/24h	Et mg/24h	ratio Eo/Ed+Et
1	42w3d	157	65	1.23	5.5
	4	238	108	1.19	3.4
	5	186	93	1.25	4.4
2	36w1d	171	31	0.70	3.4
	2	71	48	0.76	6.3
	3	209	27	1.28	5.4
	4	227	29	0.62	2.4
	5	205	39	0.77	3.1
	6	524	50	0.91	1.5
3	43w2d	238	84	0.89	2.7
4	35w6d	168	82	0.74	2.9
	36w0d	193	85	0.65	2.3
	1	214	94	0.69	2.2
	2	208	90	0.73	2.4
5	43w3d	194	28	0.79	3.5
	4	206	42	1.07	4.3
	5	253	23	0.94	3.4
	6	218	16	0.81	3.4
	44w0d	234	24	0.85	3.2
	1	212	28	0.80	3.3

Eoは症例1の平均が193mcg/day、症例2は234mcg/day、症例3は238mcg/day、症例4は195mcg/day、症例5は220mcg/day、症例6は198mcg/day、症例7は177mcg/day、症例8は191mcg/day、症例9は136mcg/dayで、最高238mcg/day、最低136mcg/dayを示し、

第4表 無脳児妊娠の尿中ホルモン平均値

case	No. of 24h urines	Eo mcg/24h	Ed mcg/24h	Et mg/24h	ratio Eo/Ed+Et	pregnane- diol mg/24h	17KS mg/24h	17OHS mg/24h
1	3	193	88	1.22	4.4	33.2	6.8	1.6
2	6	234	39	0.84	3.7	27.5	4.4	6.2
3	1	238	84	0.89	2.7	32.6	—	—
4	4	195	88	0.70	2.5	25.6	5.3	6.1
5	6	220	27	0.86	3.5	33.6	4.9	4.6
6	5	198	38	0.94	4.0	30.1	4.7	4.0
7	3	177	42	0.84	3.4	30.9	6.1	3.2
8	3	191	75	0.78	2.9	26.3	6.0	5.6
9	3	136	88	0.56	2.5	28.8	5.8	3.9
normal values at term		986	378	12.8	8.7	33.1	7.3	4.4

全症例の平均は198mcg/dayであつた。これを正常妊娠10カ月値986mcg/dayと比べると無脳児妊娠のEoは $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{7}$ であり、全症例の平均は約 $\frac{1}{5}$ の値を示している。

ii) Estradiol (Ed)

Edは、症例1の平均が88mcg/day、症例2は39mcg/day、症例3は84mcg/day、症例4は88mcg/day、症例5は27mcg/day、症例6は38mcg/day、症例7は42mcg/day、症例8は75mcg/day、症例9は88mcg/dayで、最高88mcg/day、最低27mcg/dayであり、全症例の平均は63mcg/dayであつた。これは正常妊娠10カ月値378mcg/dayの $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{14}$ であり、全症例の平均は約 $\frac{1}{5}$ にあたる。

iii) Estriol (Et)

Etは、症例1の平均が1.22mg/day、症例2は0.84mg/day、症例3は0.89mg/day、症例4は0.70mg/day、症例5は0.86mg/day、症例6は0.94mg/day、症例7は0.84mg/day、症例8は0.78mg/day、症例9は0.56mg/day、で最高1.22mg/day、最低0.56mg/dayであり、全症例毎の平均は0.84mg/dayであつた。これを正常妊娠10カ月値12.8mg/dayと比べると $\frac{1}{10} \sim \frac{1}{22}$ であり、全症例の平均は約 $\frac{1}{15}$ でEo、Edと比べ著明に減少している。

iv) Et と Eo+Ed

Et と Eo+Ed 比は、症例1の平均が4.4以下3.7、2.7、2.5、3.5、4.0、3.5、2.9、2.5であり、最高4.4、最低2.5であつた。全症例の平均は3.3で、これは正常妊娠10カ月のEt と Eo+Ed 比の $\frac{2}{5}$ であつた。

v) Pregnanediol (Pd)

Pdは、第4表、第5表に示す如く症例1の平均が32.2mg/day、症例2は27.5mg/day、症例3は32.6mg/day、症例4は25.6mg/day、症例5は33.6mg/day、症例6は30.1mg/day、症例7は30.9mg/day、症例8は26.3mg/day、

第5表 無脳児妊娠の Pregnanediol, 17-KS, 17-OHCS

THE EXCRETION OF HORMONES IN PREGNANCY WITH ANENCEPHALIC MONSTERS

case	preg. week	pregnanediol mg/24h.	17KS mg/24h.	17OHCS mg/24h.
1	42w 3d	34.5	10.1	1.2
	4	32.8	4.3	2.5
	5	29.1	6.0	2.0
2	36w 1d	28.6	3.3	4.2
	2	23.5	6.5	6.0
	3	29.4	4.0	7.7
	4	26.8	3.9	10.6
	5	28.4	4.7	3.4
	6	28.1	4.2	5.3
3	43w 2d	32.6	—	—
4	35w 6d	23.3	5.2	5.8
	36w 0d	24.8	5.5	6.5
	1	30.4	5.6	5.2
	2	23.9	5.0	6.7
5	43w 3d	32.8	3.4	3.8
	4	36.5	5.2	4.6
	5	29.9	5.6	4.9
	6	31.9	4.8	4.0
	44w 0d	35.4	5.3	5.3
	1	32.3	5.6	5.2
normal values at term				
		33.1	7.3	4.4

day, 症例9は28.8mg/dayであり正常妊娠10カ月値とほぼ同じ値を示した。

vi) 17-KS および 17-OHCS

17-KS および 17-OHCS は、尿量が少く測定不能であつた症例3を除き、17-KS の各症例の平均が6.8から4.4, 平均5.5mg/dayで、正常妊娠10カ月値7.3mg/dayに比べやや低値を示し、17-OHCS は各症例の平均が6.2から1.6, 平均4.4mg/dayで、正常妊娠10カ月値4.4mg/dayと同様の値を示した。

c) Betamethasone による母体副腎機能抑制およびDHAの羊水中への注入による母体Eの変動

i) 無脳児妊娠

前述の如く無脳児妊娠の母体尿中ホルモン値のうち、Eが低値を示したが、低値ながらも非妊娠時よりはなお多量のEが存在し、その由来およびE代謝に関与する胎児の意義を知るために、Eの precursor として注目される androgenic hormon のうちEへの転換が高いといわれる DHA⁴⁵⁾ について、母体側の主な分泌臓器である副腎¹⁾を Betamethasone により抑制し、DHAを羊水中に注入して、尿中Eの変動について検索した。

即ち、症例8および9の2症例に、入院後第4日より Betamethasone 2mgを投与し、次いで第6日より4mgに増量し、第8日より漸次減量した。一方第8日目にDHA 200mgを20mlの生理食塩水に懸濁した液を羊水中にゲージ20の針で経腹的に注入した。この結果は、第6表および第7表に示す如くである。

Betamethasone 投与により尿中 17-KS および17-OHCS は漸次減少し、Eも無処置の3日間の平均0.78mg/day, 0.56mg/dayに比べ次第に減少し、最低値を示した

第6表 無脳児妊娠例の Betamethasone による母体副腎機能抑制、及び羊水中へのDHA注入による母体尿中Eの変動(その1)

CASE 8									
preg. week	Eo	Ed	Et	Et/Eo+Ed	Pd	17KS	17OHCS		
39w 2d	194	75	785	2.9	27.8	5.9	4.8		
3	186	64	876	3.5	26.7	6.1	7.2		
4	193	85	716	2.5	24.5	6.0	5.9		
5	112	84	461	2.3	30.4	5.4	4.1		
6	84	90	291	1.6	25.5	3.5	2.6		
40w 0d	66	102	168	1.0	23.0	2.4	1.8		
1	34	84	143	1.2	26.8	2.4	1.5		
2	239	119	1654	4.6	24.7	9.1	5.0		
3	451	298	2170	2.8	23.2	15.3	9.6		
4	344	180	1850	3.5	24.6	8.9	6.8		
5	225	100	1540	4.7	29.8	8.8	4.3		
6	85	80	1030	6.2	28.4	6.4	4.1		

— DELIVERY —

第7表 無脳児妊娠例の Betamethasone による母体副腎機能抑制、及び羊水中へのDHA注入による母体尿中Eの変動(その2)

CASE 9									
preg. week	Eo	Ed	Et	Et/Eo+Ed	Pd	17KS	17OHCS		
40w 0d	126	88	604	2.8	28.6	6.5	4.1		
1	150	95	628	2.6	29.3	5.3	4.0		
2	134	81	456	2.1	28.6	5.6	3.8		
3	36	99	163	1.2	32.8	3.6	3.5		
4	18	72	120	1.3	24.2	2.4	2.7		
5	31	41	88	1.2	27.6	2.0	2.1		
6	14	30	80	1.8	29.3	0.8	1.2		
41w 0d	150	141	1170	4.0	28.6	7.8	4.6		
1	244	204	1346	3.0	29.4	12.3	8.9		
2	189	159	1085	3.1	26.5	9.3	7.1		

— DELIVERY —

第7日目には、total E でそれぞれ $\frac{1}{5}$ および $\frac{1}{4}$ に減少し、Et と Eo+Ed 比は1.2, 1.8で特に Et が激減した。その後DHAを羊水中に注入すると(24時間尿は、午前6時より24時間蓄尿、DHAは第8日目午後6時に注入した)第9日に最高値を示し、無処置の3日間の平均に比べ、症例8はEoは451mcg/day, Edは298mcg/day, Etは2.17mg/dayでそれぞれ3倍、4倍、2倍に、症例9ではEoは244mcg/dayで2倍、Edは204mcg/dayで3倍、Etは1.35mg/dayで2倍に増量しEt と Eo+Ed 比もそれぞれ2.8, 3.0を示し、特に Et が増加した。

DHA注入後の17-KSは2~2.5倍、17-OHCSは1.7~2.3倍に増量したが、Pdには全く変化を認めなかった。

ii) 正常妊娠

第8表 正常妊娠における Betamethasone による
副腎機能抑制と尿中Eの変動

SUPPRESSION		WITH BETAMETHASONE				
		Et mcg/24h	Ed mcg/24h	E1 mg/24h	17KS mg/24h	17OHS mg/24h
1		357	49	4.07	4.5	3.6
2	2mg	349	46	2.85	4.2	3.2
3		279	59	5.13	4.6	2.9
4	4mg	327	80	4.99	3.4	2.4
5		303	50	4.38	2.0	0.9

		EO	ED	E1	17KS	17OHS
		mg/24h	mg/24h	mg/24h	mg/24h	mg/24h
1		365	34	3.53	3.8	3.6
2	2mg	385	34	4.32	2.9	3.0
3	4mg	264	28	3.21	3.0	2.1
4		254	28	2.83	3.7	1.4
5		289	29	3.48	2.6	1.8

正常妊娠例に Betamethasone による母体副腎機能の抑制により尿中Eが如何に変動するかを知るために、人工妊娠中絶適応の妊娠7カ月および6カ月の2例に対して、前述の方法と同じく2mg2日、次いで4mg2日を投与して尿中Eを測定した結果は第8表に示したが、Betamethasone 投与によつて尿中Eはほとんど変動していない。

考 按

無脳児妊娠の母体尿中ホルモン値のうち、Eが低値を示し、検索した9例の平均は、E₀は198mcg/day、E_dは63mcg/day、E_tは0.84mg/dayで正常妊娠のそれと比べ $\frac{1}{5}$ 、 $\frac{1}{5}$ 、 $\frac{1}{15}$ であり、E_tとE₀+E_d比も $\frac{2}{5}$ で、EのうちでもE_tが著明に減少していた。妊娠中のE特にE_tの増加は注目され、E_tは胎盤機能の指標に成りうるとの報告は数多く見られるが^{3) 25) 41) 55) 56)}、今回の無脳児妊娠例の胎盤では、石灰沈着を認めた1例を除き全て正常で、妊娠中のものは胎盤機能のみを示すものでない様に思われる。又無脳児の生下時体重は平均2,560gで、正常の新生児のそれに比べればやや低いが、E_tが胎児の体重に比例する¹⁶⁾との考え方に矛盾がある様に思える。

無脳児妊娠の Et が低値を示すことは、既に2, 3の報告があり^{16) 44) 50)}, Frandsen & Stakemann²⁰⁾ は Eo, Ed は $1/5$, Et は $1/10$ と報告し、中山ら³⁷⁾も同様の値を報告し、Et が特に低値を示すことは、今回の測定値と一致する。

無脳児副腎は強度に萎縮し、胎児副腎とE生合成との関係に着目した Frandsenらは、“implantation experiments” と称する実験を報告している²¹⁾。即ち、人工妊娠中絶術でえた胎盤組織と胎児副腎組織を mince し、

去勢したマウスに注射すると発情状態を示すが、どちらか一方の組織だけでは、発情状態を示さないことから、胎児副腎はEの precursor を産出し、胎盤でEに転換されるのではないかと推論している。私も未発表ではあるが同様の実験を行ない両組織を去勢マウスの腹腔内に注入することにより、8日間の発情状態を観察しえた。胎児副腎は、重量の体重比で成人の約10~20倍の大きさを有する特異的な臓器⁵²⁾として知られ、Tähkä⁴⁹⁾によれば、正常新生児の副腎重量は、1.5~6.0 g (平均 3.5 g) であり、組織学的には、成人副腎には見られない特異な層で占められ、胎生改造層, fetal zone, fetal cortex, inner zone などと呼ばれているが Benner⁵⁾によれば、outer zone, inner zone, medulla の3層があり、outer zone より真の副腎に發育し、inner zone は分娩後2~3日より形態的に急激な変化 (involution) を起し、出血、壊死を生じついには消失して、成人の副腎として完全な作用を示すのは、15~16才とされている⁴⁰⁾。この様に胎児に特有な胎生改造層の作用については、ほとんど不明であるが、無脳児の副腎には、散在的にしか認められないことは、Eの生合成に関連がある様にも思える。

胎児副腎のステロイド代謝については、数多くの報告が見られ特に近年アイソトープ標識ステロイドの応用やステロイド分析法の急速な進歩により、DHAやAが胎児副腎中に証明され⁷⁾⁸⁾、radioactiveなAcetate, Pregnenoloneを基質として胎児副腎にincubateするとDHAに転換し⁶⁾、AやDHAらのEのprecursorやCortisolを証明し⁴⁷⁾、清水ら⁴⁶⁾は胎児副腎のsliceで20 α -Hydroxycholesterolから17 α -, 20 α -Dihydroxycholesterol, DHA, DHA-sulfate(以下DHAS)への転換を認め、Wieland⁵⁷⁾らも胎児副腎がかなりの量のDHAやDHASを分泌することを報じている。

更に Villet⁵³⁾ らは、新生児副腎と乳癌のために副腎摘出術を行なった成人副腎を homogenate し、これに Progesterone-4-¹⁴C と Pregnenolone-7 α -³H を基質として incubate すると Cortisol と A への転換率は、新生児副腎では 1 : 1 であるに対し、成人のそれでは 50 : 1 で、DHA は新生児副腎では証明されるが、成人のそれでは認められないことから、Corticosterone 産生が、新生児においては成人よりも何か重要な意義があり、新生児と成人ではステロイド産生が本質的に異なる

点を指摘している。Solomone ら⁴⁹⁾は、人工妊娠中絶の臍帯静脈に Pregnenolone-7 α -³H を注入し、胎児副腎中に radioactive な DHA, DHAS, 17 α -Hydroxypregnenolone sulfate, Pregnenolone sulfate を分離している。これらのことは胎児副腎が、成人のそれとは組織学的にも、ステロイド産生の面でも本質的に異なっていることを示し興味深い。

胎盤における E の生合成については古くから研究され実際に de novo の合成機序より、外来性に供給されたステロイド precursor によるとの報告が多く、ステロイド precursor としては androgenic な物質が注目されている。実際 C₁₉ ステロイドを妊婦に投与すれば E に転換することが知られ、T, A, DHA, 等の中性ステロイドより E への転換即ち aromatization について Ryan⁴³⁾ は胎盤 homogenate の所謂 microsomal fraction に A を incubate し、40~60% の Eo, Ed を得、また、T, DHA より Eo, Ed への転換については吉田⁵⁸⁾、徳田⁵¹⁾ らの報告がある。更に Bolte⁹⁾ らは、in situ の胎盤灌流実験で radioactive な DHA, A および T から Eo, Ed には、転換されるが Et の産生は認められず、胎盤中には Ed, Eo の3倍、灌流液中には Eo, Ed の3倍認められたと述べ、胎児性の DHA や DHAS は胎盤性 E の precursor であり、胎盤には妊婦のステロイド代謝物に対する所謂 “placental barrier” があるため、胎児血中の Androgen は、その大半が E に転換することにより胎盤を通過するのではないかと推論している。そこで彼ら¹⁰⁾は、人工妊娠中絶術施行の15分前に radioactive DHA, DHAS を子宮動脈中に注入して、羊水、胎児、胎盤、妊婦尿を検索し、胎盤中の radioactive の80%が free にあり、胎児中では、80%が conjugate の状態で各々の87%, 67%が phenolic fraction にあり少くともその半分は Eo, Ed であり、羊水中には radioactivity は認められず、Et は胎盤だけに見られ、かつ胎児中に 16 α -Hydroxy-Eo らしきものを認めている。即ち母体性の DHA および DHAS は胎盤に移行して Eo, Ed に転換され、これが胎児中で 16 α -hydroxylation され再び胎盤に帰つて Et に転換されると考えている。更に彼ら¹¹⁾は DHAS-4-¹⁴C を臍帯静脈中に、DHAS-7 α -³H を母体静脈に注入し、胎児生存下で6日間の母体尿中 radioactivity を検索し、³H は25%以上、¹⁴C は75%以上が phenolic fraction にあり、少くとも半分以上は、Eo, Ed, Et でありかつ Et と Eo+Ed 比は ¹⁴C の方が ³H よりはるかに高く Et-4-

¹⁴C はかなりの specific activity を認め胎児中に 16 α -Hydroxy-Eo の他に、DHA からの 16 α -Hydroxysteroid (16 α -hydroxylated C₁₉ intermediate を形成する pathway と称している) を認めこれが胎盤で E に転換するのであらうと報告している。

これら一連の研究は、胎盤における E の生合成が外来性に供給されたステロイド即ち母体または胎児より循環して胎盤に至つたステロイド precursor が胎盤で aromatization を受け¹⁹⁾、特に母体および胎児の DHA は aromatization を受ける割合が異なるとはいえ、重要な E の precursor で、血中の大半の DHA S は胎盤で DHA に変わり、胎盤で Eo, Ed に転換し、再び母体、胎児に移行して sulfurylation や 16 α -hydroxylation され Et に代謝される様である。又胎児側では、DHA より Eo, Ed を intermediate としないで Et に至る pathway があり多分2つの pathway が Et 合成に等しく重要なのであらう¹⁹⁾。

母体および胎児の両側より供給される DHA のうち妊娠中の E の生合成にとりより重要であるかは前述した Bolte らの報告によつても窺い知ることが出来るが、胎児側の DHA 源である副腎が萎縮という現象のもとに機能の低下を来していると思われる無脳児は、この問題を究明するには絶好な症例であり、また胎児が欠損している胞状奇胎においても同様である。Colas ら¹⁴⁾は正常妊娠の臍帯血中に母体血中より遙かに大量の DHA を証明し、Nichols ら³⁸⁾は無脳児妊娠の臍帯血中には DHAS が欠如しているという。Frandsen ら²³⁾は、無脳児妊娠の羊水中に 200mg の DHA を加え、2倍以上の母体尿中 E の増量を認めているが、今回の私の実験でも DHA 200mg の注入により Eo は2~3倍、Ed は3~4倍、Et は2倍に増量し、その後漸次減少して約4日でもとの値に戻ることを知つた。即ち胎児性 DHA を増量すれば、母体尿中 E が著明に増量し、無脳児妊娠の低 E は無脳児の DHA の低値による様に思える。

一方母体性 DHA が減少すれば尿中 E はいかに変動するであろうか。Hausknecht²³⁾は、正常妊娠末期の2例に Dexamethasone 6mg を5日間投与して、母体副腎機能を抑制したが、母体尿中 E には著変を認めず、更に DHAS-4-¹⁴C を母体側に注入しても Dexamethasone 投与前後で尿中の radio activity が変化しないことから、妊娠末期の大量の E は胎児側に起因していると述べ、更に MacDonald ら³²⁾は、無脳児妊娠例に Ed-7 α -³H と

DHAS-4- ^{14}C を母体肘静脈に注入した例, Ed-7 α - ^3H と DHAS-4- ^{14}C 注入後6日目より Dexamethasone 3mgを17日間投与し, Dexamethasone 投与より5日目に Ed-7 α - ^3H と DHAS-4- ^{14}C を再注入した例, Ed-7 α - ^3H と Ed-4- ^{14}C 注入後6日目より ACTH30Uづつ12時間毎9日間投与し, ACTH投与後4日目に再び Ed-7 α - ^3H および DHAS-4- ^{14}C を再注入した例につき, それぞれ母体尿中の radioactivity を検索し, Ed-7 α - ^3H と DHAS-4- ^{14}C の値は1.7mg/dayづつで1:1であるが, Dexamethasone 投与により ^3H は7.5mg/dayより2.7mg/day, ^{14}C は3.6mg/dayより1.0mgへとそれぞれ減少したが, その比は3:1であり, ACTH投与後は ^3H が1.8mgより8.0mg, ^{14}C が1.8mgより7.6mgとそれぞれ増量し1:1の比を示したことから無脳児妊娠のEは, 母体血中のDHAS量に比例し, 妊娠中のEは, 胎盤機能の指標というより, 胎盤に運ばれるEのprecursor量に比例するのではないかと推論している. 更に Siiteri³³⁾⁴⁵⁾らは胎状奇胎例についても同様の実験を行ない, 胎状奇胎の低Eも母体のDHAS量に比例していると述べている. 今回の私の実験においても Betamethasone 投与により, 正常妊娠例の尿中Eが変化しないのに反し, 無脳児妊娠例では著明に減ずることから, 正常妊娠では胎児側が母体側よりもEの生合成においては優位にあるために変化が認められなかつたものと考えた. このことは, Addison 病の妊婦の尿中Eがほぼ正常値である³³⁾ことから想像出来, 更に無脳児妊娠の低Eのうち特に Et のみが著明に低値を示すことは, Diczfalusy らのいうDH Aから Eo, Ed を intermediate としないで Et に至る pathway の存在を暗示しているのではなからうか.

結 語

1) 妊娠中に診断しえた無脳児妊娠9例について, 母体尿中ホルモン値を測定し, Eo, Ed は正常妊娠と比べ $1/5$, Et は $1/15$ と特に低値を示し Et と Eo+Ed 比は, 正常の $1/2 \sim 1/4$ であつた. Pd は正常値, 17-KS は正常よりやや低値, 17-OHCS は正常値を示した.

2) 無脳児の副腎は全例に強度の萎縮が見られ, 相対的に胸腺の肥大を認めた. これには下垂体の發育不全が影響している様に思える. また無脳児妊娠の胎盤は1例に石灰沈着を認めた以外特に異常は認められなかつた. 無脳児副腎は, 組織学的に所謂胎生改造層の細胞が散在的に認められるだけで, 副腎萎縮と同様に無脳児妊娠例の低Eに関連がある様に思われる.

3) Eの precursor として注目されるDHAの母体の主な分泌臓器である副腎の機能を Betamethasone で抑制すると, 無脳児妊娠例では total E で $1/4 \sim 1/5$ に減少するに反し, 正常妊娠例ではほとんど変化を認めず, 更に胎児副腎でも産生されるDHAを無脳児妊娠の胎児側に注入すると著明に母体尿中Eが増量し, 妊娠における多量のEの産生には胎児の関与が必要であり, 無脳児妊娠例で低値ながらも存在するEは, 主として母体側に由来し, また無脳児妊娠の低E値は, 胎児副腎の萎縮に関連があるものと考えた.

擧筆に当り, 終始御指導, 御校閲を賜った恩師水野重光教授に深甚なる謝意を表すると共に本学生化学教室関根隆光教授の御助言に深謝し, 終始御指導頂いた本教室長峰敏治講師並びに症例発見のため御協力頂いた教室員各位に感謝する.

なお, 本論文の要旨は第34回, 第35回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会において発表した.

文 献

- 1) 赤須文男: 産婦人科治療, 9: 662, 1964. —2) Banerjee, S.K.: J. Obst. & Gynec. Brit. Comm. 69: 963, 1962. —3) Baulieu, E.E. & Dray, F.: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 23: 1298, 1963. —4) Beling, C.G.: Acta Endocrinol. Suppl. 79, 1963. —5) Benner, M.C.: Am. J. Path. 16: 787, 1940. —6) Block, E. & Benirschke, K.: J. Biol. Chem. 234: 1085, 1959. —7) Block, K. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 15: 379, 1955. —8) Block, E. et al.: Endocrinology. 58: 626, 1956. —9) Bolt'e, E. et al.: Acta Endocrinol. 45: 535, 1964. —10) Bolt'e, E. et al.: Acta Endocrinol. 45: 560, 1964. —11) Bolt'e, E. et al.: Acta Endocrinol. 45: 576, 1964. —12) Brown, J.B.: Biochem. J. 60: 185, 1955. —13) Cassmar, O.: Acta Endocrinol. Suppl. 32: 180, 1961. —14) Colas, A. et al.: Steroids 3: 417, 1964. —15) Coyle, M.G. & Brown, J.B.: J. Obst. & Gynec. Brit. Comm. 70: 219, 1963. —16) Coyle, M.G.: J. Endocrinol. 25: viii, 1962. —17) Diczfalusy, E. & Magnusson, A. M.: Acta Endocrinol. & Metab. 24: 101, 1964. —18) Derekter, S.P. et al.: J. Clin. Endocrinol. 12: 55, 1952. —19) Diczfalusy, E.: Fed. Proc. 23: 791, 1964. —20) Frandsen, V.A. & Stakemann, G.: Acta Endocrinol. 38: 383, 1961. —21) Frandeen, V.A. & Stakemann, G.: Acta Endocrinol. 43: 183, 1963. —22) Frandsen, V.A. & Stakemann, G.: Acta Endocrinol. 47: 265, 1964. —23) Hausknecht, R.V.: J. Obst. & Gynec. 26: 544, 1965. —24) Haynes, R.C. et al.: Acta En-

- docrinol. 45 : 576, 1964. —25) *Hobkirk, R. & Nilsen, M.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 22 : 134, 1962. —26) 神戸川明 : 内分泌と代謝, 3 : 244, 1962. —27) 神戸川明 : 内分泌と代謝 3 : 213, 1962. —28) 神戸川明 : ホと臨床, 8 : 964, 1960. —29) 木本範子 : 日産婦誌, 14 : 901, 1962. —30) *Klausner, D.A. & Ryan, K.J.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 24 : 101, 1964. —31) *Levitz, M.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 26 : 773, 1966. —32) *MacDonald, P.C. & Siiteri, P.K.*: J. ob Clin. Invest. 44 : 465, 1965. —33) *MacDonald, P.C. & Siiteri, P.K.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 24 : 685, 1964. —34) 中山徹也 : 日産婦誌, 17 : 77, 1964. —35) 中山徹也 : 第17回日産婦学会総会, 1965. —36) 中山徹也 : 日本内分泌誌, 37 : 845, 1961. —37) 中山徹也他 : 第3回胎盤研究会, 1966. —38) *Nichols, J. et al.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 18 : 444, 1958. —39) *Reddy, J.J. et al.*: Metb. 1 : 511, 1952. —40) *Rotter, M.*: Virchows. Arch. 216 : 612, 1949. —41) *Roy, E.J. & Harkness, R.A.*: J. Obst. & Gynec. Brit. Comm. 70 : 597, 1963. —42) *Ryan, K.J.*: J. Biol. Chem. 234 : 268, 1959. —43) *Ryan, K.J.*: Acta Endocrinol. Suppl. 51 : 679, 1960. —44) *Siiteri, P.K. & MacDonald, P.C.*: Steroids 2 : 713, 1963. —45) *Siiteri, P.K. & MacDonald, P.C.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 26 : 751, 1966. —46) *Simizu, S. et al.*: Steroids 5 : Suppl. 85, 1965. —47) *Solomon, S. et al.*: J. Biol. Chem. 233 : 1084, 1958. —48) *Solomon, S. et al.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 26 : 307, 1965. —49) *Tähkä, H.*: Acta Pediat. 40 : Suppl. 81, 1951. —50) *Ten Berge, B.S.*: Gynecologia 49 : 40, 1960. —51) 徳田源市 : 第35回日本内分泌学会総会, 1962. —52) 土橋光俊 : ホと臨床, 14 : 37, 1966. —53) *Villee, C.A. & Loring, J.M.*: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 25 : 307, 1965. —54) *Warren, J.C. & Timberlake, C.E.*: Obst. & Gynec. 23 : 689, 1964. —55) *Wray, P.M. & Russell, C.S.*: J. Obst. & Gynec. Brit. Comm. 71 : 97, 1964. —56) *Wray, P.M. & Russell, C.S.*: J. Obst. & Gynec. Brit. Comm. 70 : 4, 1963. —57) *Wieland, R.G. et al.*: Biochim. Bisphys. Acta 78 : 566, 1963. —58) 吉田孝雄 : 日産婦誌, 12 : 2001, 1960.

(No. 1996 昭41・12・5 受付)