

妊娠末期に於ける母体尿中ステロイド排泄に及ぼす ACTH, Metopirone 並びに Dexamethasone の影響

奈良県立医科大学産科婦人科学教室(指導:前山昌男前教授)

大学院学生 中 川 智 詳

概要 妊娠末期の24例の妊婦に ACTH, metopirone, dexamethasone を投与し, その母体尿中 estriol, estrone, estradiol, 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS), pregnanediol を測定検討した. 7例の正常末期妊婦ではACTH投与後尿中 estriol 排泄は増量した. 又, 5例の子宮内胎児死亡妊婦ではACTH投与により尿中 estriol 排泄に影響を与えなかった. 5例の末期双胎妊婦ではACTH投与により尿中 estriol 排泄は著明に増量したが, estrone+estradiol 排泄は著変を認めなかった. 5例の無脳児妊婦では尿中 estriol 排泄は低値で, ACTHによる影響を認めなかったが, 1例だけ無脳児の副腎が正常児のその1/3程度であった例ではその絶対値は低かったが, ACTHによる尿中 estriol 排泄は増量を認めた. 一方2例の双胎妊婦ではACTH投与後尿中 17-OHCS 排泄は control の1.2~2.1倍であったが, 子宮内胎児死亡妊婦, 及び無脳児妊婦に於いては control の5.1~6.2倍に増量した. そしてこれは3例の去勢婦人に於けると同様の傾向を示した. 3例の末期双胎妊婦では, metopirone 投与により尿中 estriol, 17-OHCS 排泄は増量し, 2例の正常妊婦では dexamethasone 投与により尿中 estriol, 17-OHCS 排泄は著減したが, 尿中 pregnanediol 排泄は副腎刺激並びに抑制のいずれにても影響されなかった.

以上の成績から, 正常妊娠末期に於いては正常胎児の存在が妊娠個体の homeostasis 維持に密接な関係を有すると考えられる. 特に妊娠末期に於ける estriol 並びに17-OHCS の産生調節に胎児の下垂体-副腎系が重要な役割を演じていることが推測され, 一方 pregnanediol 産生には胎盤が unique な site であると云える.

緒 言

妊娠中, estrogen 特に estriol が大量に産生され, その尿中排泄量が著増することは周知の事実である. しかるに, 無脳児妊娠では妊婦尿中 estriol 量は著減することが知られ, また子宮内胎児死亡に於いても妊婦尿中 estriol が著減することは良く知られている.

また, Dässler (1966) は正常妊娠末期では ACTH-infusion により尿中 estriol の排泄は増加するが, 子宮内胎児死亡や正常妊娠前期では ACTH-infusion により尿中 estriol 排泄の増加を来たさないと報告している. また, Simmer et al. (1966) や Warren and Cheatum (1967) は中期, 末期の正常妊娠に dexamethasone を投与すると明らかに母体尿中 estriol 量は著減すると報告している. しかも, 近年胎児副腎が estrogen の前駆物質の産生の主役を演じていることが明らか

にされつつある.

本研究に於いて, 妊娠時, ことに妊娠末期に於ける steroid 代謝について胎盤の内分泌機能と母体並びに胎児の間脳下垂体-副腎系機能の関連性を外因性並びに内因性に副腎を刺激あるいは抑制する ACTH, metopirone 及び dexamethasone testにより正常並びに異常妊娠婦人の尿中steroidsを測定し検討を加えた.

実験材料並びに実験方法

実験材料

奈良県立医科大学附属病院産婦人科に入院した患者より次の婦人を選んだ.

I ACTH投与群

- 1) 3例の去勢婦人(子宮頸癌術後)
- 2) 7例の妊娠末期の正常妊婦
- 3) 5例の妊娠末期の双胎妊婦
- 4) 5例の妊娠末期の子宮内胎児死亡妊婦

5) 5例の妊娠末期の無脳児妊婦

(X線並びにその他の臨床検査で無脳児と診断されたもの)。

各々の妊婦に ACTH-Z(CORTROPHINE-Z, N.U. ORGANON) 40単位または合成 ACTH-Z (CORTROSYN-Z, N.U. ORGANON) 1mgを筋注した。

II Metopirone(SU-4885) 投与群

1) 2例の去勢婦人(子宮頸癌術後)

2) 3例の妊娠末期双胎妊婦

2.5~3.0gの metopirone を1日ないし2日間投与した。

metopirone or metyrapone: 2-methyl 1,2, bis-3-pyridyl-1-propanone

III Dexamethasone 投与群

1) 2例の去勢婦人(子宮頸癌術後)

2) 2例の妊娠末期正常妊婦

4mg~6mgの dexamethasone(Decadron, M.S. D.I.)を3日~4日間投与した。

Dexamethasone: 9 α -fluoro-16 α -methyl-11 β , 17 α , 21-trihydroxypregn-1, 4-diene-3, 20-dione

実験方法

ACTH, metopirone, dexamethasone 投与前後の24時間尿を採集して, estriol, estrone, estradiol, pregnanediol, 17-OHCS の値を測定した。

I Estrogen(estriol, estrone, estradiol)

塩酸加水分解後, Brown et al. (1955) の方法により estrogen を3分画に分けて spectrophotometer を用いて480, 515, 550m μ に於ける optical density(O.D.) により estrogen を定量した。515m μ に於ける O.D. は Allen's formula

$$O.D._{corr.} = O.D. 515m\mu - \frac{O.D. 480m\mu + O.D. 550m\mu}{2}$$

を用いて補正した。また抽出操作に於ける losses は各々の検体に塩酸加水分解前に既知量の estriol-6,7- 3H (0.2 μ C, 14.7 curies/millimole, NEW ENGLAD NUCLEAR CORP.) を加えこの回収率によつて補正した。

II Pregnanediol

Klopper et al. (1955) の方法を modification

して行つた。すなわち第1回目の column chromatography 後の抽出物の acetylation を原法の行っている acetyl chloride の代りに pyridine と acetic anhydride で行つた。pregnanediol の定量は濃硫酸で発色させ, spectrophotometer を用いて 390, 425, 460m μ の optical density により行つた。そして 425m μ に於ける O.D. は Allen's formula

$$O.D._{corr.} = O.D. 425m\mu - \frac{O.D. 390m\mu + O.D. 460m\mu}{2}$$

を用いて補正した。

去勢婦人の尿 100ml に pregnanediol(5 β pregnane-3 α , 20 α diol) 2mgを加え回収率の検討を行つたが, 回収率は5検体で83%~92%であつた。

III 17-OHCS(17-hydroxycorticosteroids)

Reddy et al. (1952) の方法で行つた。すなわち, n-buthanol にて抽出を行い, Porter-Silber 反応で発色させ spectrophotometer を用いて 410m μ の optical density にて測定を行つた。

表1 Effect of ACTH injection on maternal urinary estriol excretion in 7 normal pregnant women

Patient	Urinary estriol mg/24hr.				
	Days before ACTH		ACTH	Days after ACTH	
	2	1		1	2
K. S. Primigravida 37 weeks	11.4 (10.8)	10.2	32.7	16.0	14.2
M. F. Primigravida 39 weeks	9.2 (10.3)	11.5	31.7	31.5	13.0
A. S. 1 gravida 39 weeks	11.2 (12.0)	12.8	18.1	26.3	27.0
T. M. Primigravida 38 weeks	20.6 (24.4)	28.3	41.3	34.8	
S. O. 1 gravida 39 weeks	14.3 (17.4)	20.5	30.6	29.4	13.4
T. S. Primigravida 37 weeks	23.2 (23.1)	23.0	37.3	31.1	
S. N. Primigravida 39 weeks	8.8 (9.6)	10.4	40.0	32.5	18.1

Figures in parenthesis represent the mean value two days before ACTH injection

成 績

I ACTHによる影響

A. 尿中 estrogen 排泄に及ぼす ACTH の影響

(1) 正常末期妊娠

7例の正常10カ月妊婦に ACTH-Z(40I.U.) を1回筋注しその前後に於ける尿中 estriol を測定したが, ACTH投与前は24時間尿に10~30mg排泄しているが, ACTHによりその平均増加率は注射当日尿で148%, 次の24時間尿で105%を示した.

(2) 双胎妊娠

5例の末期双胎妊婦に於けるACTH刺激による尿中 estriol の排泄量は表2に示すごとく ACTHにより著明に増量し, 5例中4例において, 24時間尿中に67.8mg (T.N.), 53mg (N.K.), 51.8mg (M.H.) 及び50.5mg (K.H.) と前述の正常単胎妊娠に比して高値を示した.

一方, estrone+estradiol は estriol に較べて, その排泄量は, いずれも $\frac{1}{20}$ 以下であり, ACTHによっても明らかに増減を認め得なかつた.

(3) 子宮内胎児死亡

表3に示すごとく, 5例の子宮内胎児死亡と診断された妊娠末期婦人ではその尿中 estriol は24時間で1.0~2.8mgときわめて低値であり, しかもACTH注射によつて殆んど変化が認められなかつた.

また, 1例(T.T.)にて測定された estrone+estradiolは24時間後にはいづれも0.5mg以下の低値を示した.

(4) 無脳児妊娠

生存している無脳児を有する妊娠末期婦人5例についてACTH刺激の成績は表4a, 及び4bに示すごとく, その尿中 estriol は正常同期妊娠のestriol に比してきわめて低く24時間尿では0.6~2.2mgであり, しかも, ACTH投与によつてもestriol 量は増加を示さなかつた.

しかし, 妊娠38週のK.M. 婦人の場合, ACTH投与によりその estriol は6~10mg とその絶対値は低かつたが, 明らかにACTH刺激に対する反応を示した. これは分娩後, 無脳児の剖検にて, 正常児の約 $\frac{1}{3}$ の大きさの副腎を有していた.

組織学的検査では, K.M. 及びM.Y. の無脳児の副腎皮質では, fetal zone が認められたが,

表2 Effect of ACTH injection on maternal urinary steroid excretion in 5 twin pregnancies

patient	Steroids determined	Excretion (mg/24 hr.)				
		Days before ACTH		ACTH	Days after ACTH	
		2	1		1	2
T.N.* 2 gravida 39 weeks	E ₃ E ₁ +E ₂		29.6 0.25	67.8 0.31		
N.K.* primigravida 36 weeks	E ₃ E ₁ +E ₂	11.2 0.43	21.1 0.34	53.0 1.21	29.0 0.18	19.0 0.33
Y.M.* 2 gravida 39 weeks	E ₃ E ₁ +E ₂	17.0 0.41	17.5 0.36	35.0 0.46	25.5 0.25	14.0 0.31
M.H.* 2 gravida 34 weeks	E ₃ E ₁ +E ₂ p-diol 17-OHCS	33.1 0.93 21.0 7.0	37.8 0.72 23.4 8.6	51.8 0.98 21.8 10.3	28.5 0.39 14.8 6.2	16.5 0.35 9.5 6.1
K.H.** 1 gravida 40 weeks	E ₃ E ₁ +E ₂ p-diol 17-OHCS		25.5 1.03 21.3 7.7	50.5 1.86 22.0 17.5	13.5 0.66 16.8 13.3	

* ACTH-Z, 40 units; ** Synthetic ACTH-Z, 1 mg

E₃: estriol; E₁ + E₂: estrone + estradiol; p-diol: pregnanediol;

17-OHCS: 17-hydroxycorticosteroids

表3 Effect of ACTH injection on maternal urinary steroid excretion in 5 women in whom intrauterine fetal death occurred

Patient	Steroids determined	Excretion (mg/24 hr.)					
		Days before ACTH		ACTH	Days after ACTH		
		2	1		1	2	
T. K. Primigravida 31 weeks	E ₃		2.0	1.2	2.4	1.1	
K. Y. Primigravida 31 weeks	E ₃		1.0	1.7	2.6	1.8	
S. K. Primigravida 31 weeks	E ₃		2.8	2.8	2.8	1.5	
K. N. 1 gravida 33 weeks	E ₃	1.6	1.9	1.7	1.6	1.2	
T. T. 1 gravida 32 weeks	E ₃		1.09	1.05	1.59	0.77	
	E ₁ +E ₂		0.46	0.45	0.41	0.18	
	P-diol		10.0	13.6	14.0	3.6	
	17-OHCS		9.3	57.3	41.8	8.3	

E₃: estriol; E₁ + E₂: estrone + estradiol; P-diol: pregnanediol;
17-OHCS: 17-hydroxycorticosteroids

表4a Clinical data on patients with anencephalic monsters

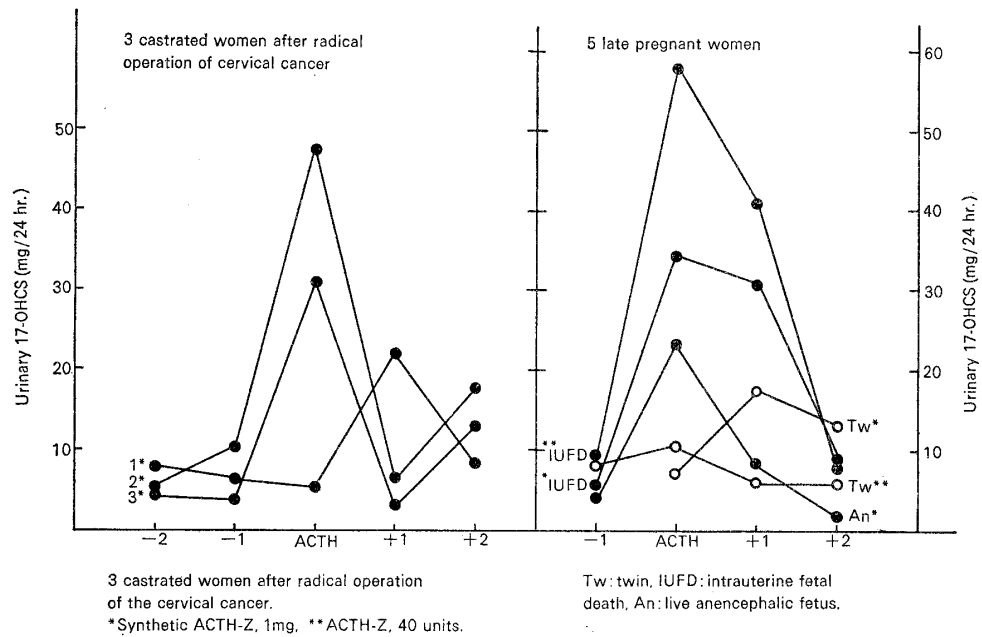
Patient Parity	Delivery (weeks)	Placenta (g)	Newborn infant				
			Sex	Weight (g)	Adrenal (g)	Hypophysis	Death
K.M. Primigravida	38	380	M	2,060	hypoplastic	ill-developed	delivery
K. I. 2 gravida	36	280	F	1,600	0.7	ill-developed	+47 min.
M. Y. Primigravida	40	440	F	2,490	0.7	ill-developed	+18 hr.
K. U. Primigravida	35	400	F	1,520	0.8		+ 2 hr.
Y. Y. 2 gravida	38	420	F	2,000	0.6		+11 hr.

表4b Effect of ACTH injection on maternal urinary steroid excretion in 5 women with a live anencephalus

Patient	Steroids determined	Excretion (mg/24 hr.)				
		Days before ACTH		ACTH	Days after ACTH	
		2	1		1	2
K. M.	E ₃		0.8	4.9	9.9	8.0
K. I.	E ₃	2.0	2.2	2.2	2.3	
M. Y.	E ₃		1.5	2.0	1.3	3.4
	E ₁ +E ₂		0.21	0.10	0.13	0.16
K. U.	E ₃	0.7	0.6	0.5	0.5	0.7
	E ₁ +E ₂	0.16	0.21	0.07	0.18	0.32
Y. Y.	E ₃		1.35	1.58	2.24	0.83
	E ₁ +E ₂		0.70	0.68	0.34	0.25
	p-diol		14.4	11.8	14.0	10.2
	17-OHCS		4.6	23.6	8.5	2.1

E₃: estriol; E₁+E₂: estrone+estradiol
p-diol: pregnanediol; 17-OHCS: 17-hydroxycorticosteroids

図1 Effect of ACTH injection on maternal urinary 17-OHCS excretion in women



K.I. 及び K.U. の副腎皮質は adult type と云われるものであつた。

B. 尿中 17-OHCS 排泄に及ぼす ACTH の影響

ACTH により正常妊娠末期婦人の尿中 estriol は明らかに増加を認めたが、副腎皮質本来の hormone の反映である 17-OHCS が果して増加するか否かを追究した。

(1) 双胎妊娠における 17-OHCS に対する ACTH の影響

2 例の双胎妊婦における成績は表 2 並びに図 1 に示すごとく、尿中 17-OHCS は、ACTH により 1.5～2.1 倍の増量を示した。

(2) 無脳児及び子宮内胎児死亡妊婦における 17-OHCS に対する ACTH の影響

表 2, 3 並びに図 1 に示すごとく、その尿中 17-OHCS は ACTH により control 値の 5～6 倍と著明に増量を示した。

(3) 去勢婦人の 17-OHCS に対する ACTH の影響

非妊時の例として子宮頸癌手術後の去勢婦人 3 例に ACTH を投与したときの尿中 17-OHCS は表 5 並びに図 1 に示すごとく、control 値の 5～

表 5 Effect of ACTH injection 17-OHCS in 3 castrated women after radical operation of cervical cancer

Patient	Days before ACTH		ACTH	Days after ACTH	
	2	1		1	2
S. Y.	8.0	6.7	52.3	22.3	8.7
N. M.	5.3	10.4	47.5	6.8	18.0
F. N.	4.5	4.1	30.9	2.8	13.1

ACTH: Synthetic ACTH-Z, 1mg

17-OHCS: 17-hydroxycorticosteroids

6 倍の増加を認めた。

C. 尿中 pregnanediol 排泄に及ぼす ACTH の影響

妊娠維持に不可欠な性 hormone の一つである progesterone は非妊時には月経周期では卵巣の黄体より産生、分泌され、妊娠が成立すると絨毛組織にその役割が移行し、妊娠末期には 1 日 250mg 前後分泌されると言われている。この胎盤における progesterone 産生が ACTH により影響を受けるか否かをその尿中代謝産物である pregnanediol 排泄量より観察した。

(1) 正常妊娠末期婦人尿中 pregnanediol に

図2 Effect of ACTH injection on maternal urinary pregnanediol excretion in 4 normal pregnant women

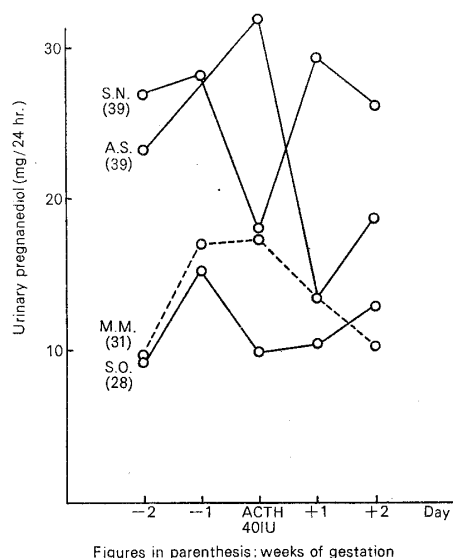
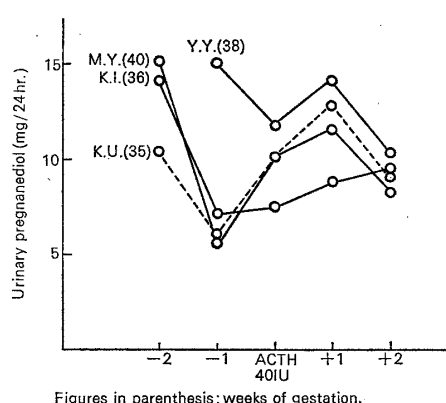


図3 Effect of ACTH on maternal urinary pregnanediol excretion in 4 women with a live anencephalus



対するACTHの影響

4例の妊婦では、図2に示すごとく、その尿中 pregnanediol 排泄量は24時間尿で10~30mgであり ACTHによっても増減は認められない。

(2) 無脳児及び子宮内胎児死亡妊婦尿中 pregnanediol に対するACTHの影響

無脳児を有する4例の妊婦における成績は図3に示すごとく、その尿中 pregnanediol 排泄量は前述の正常妊婦のそれに比して一般にやや低値であつたが、ACTHによりその排泄値に影響は認められなかつた。また、妊娠第32週にて子宮内胎

児死亡のおこつた妊婦 (T.T.) においては表3に示すごとく、その後一週間は尿中 pregnanediol 排泄量は1日10mg前後を示しACTHによつても増減は認められなかつた。

II Metopirone による影響

Metopirone 投与により脳下垂体よりのACTH放出による影響について観察した。

(1) 去勢婦人尿中17-OHCSに対する metopirone の影響

子宮頸癌手術後去勢婦人2例に metopirone 1日3gを2日間投与した成績は表6に示すごとく、その尿中17-OHCSは著明に上昇を来し、metopirone 投与前の約3~9倍に達した。

表6 Effect of metopirone administration on urinary 17-OHCS in 2 castrated women after radical operation of cervical cancer

Patient	Days before Metopirone		Metopirone		Days after Metopirone	
	2	1			1	2
S. U.	3.9	5.7	16.2	43.3	46.7	9.0
M. I.	7.5	8.5	11.3	16.5	23.5	19.0

17-OHCS: 17-hydroxycorticosteroids

Metopirone: 3.0 g × 2

(2) 双胎妊婦尿中 steroid に対するACTHの影響

3例の双胎妊娠末期婦人に metopirone を投与してその前後における尿中各 steroid 排泄 pattern を観察した成績は表7に示すごとく、17-OHCSは全例において増加を示し、且、その増加率は前述のACTH刺激による17-OHCSの増加率とほぼ同様であつた。これに対し、尿中 estriol は全例とも著明に増量を示した。しかし estrone, estradiolは前述のACTH刺激実験と同様, metopirone投与前後においても変化は認められなかつた。なお progesterone の代謝産物にあたる尿中 pregnanediol 排泄量はこの場合にも全く影響を受けていない。

III Dexamethasone による影響

(1) 去勢婦人の尿中17-OHCSに対する dexamethasone の影響

表7 Effect of metopirone administration on maternal urinary steroid excretion in 3 women with twin pregnancies

Patient weeks of gest.	Steroids determined	Days before Metopirone		Metopirone		Days after Metopirone		
		2	1			1	2	3
M. H. * 32	E ₃		16.2	17.0	20.3	27.0	23.4	16.5
	E ₁ +E ₂		0.72	0.55	0.77	0.55	0.63	0.41
	p-diol		19.8	18.0	23.1	16.5	19.5	22.0
	17-OHCS		3.6	4.9	8.3	8.1	8.2	6.6
K. H. ** 38	E ₃	16.5	21.2	22.0		35.2	12.8	17.7
	E ₁ +E ₂	1.19	0.80	0.96		1.50	0.97	0.60
	p-diol	19.4	17.6	20.7		19.3	20.5	21.6
	17-OHCS	12.7	13.4	14.6		24.0	9.4	12.6
M. S. ** 39	E ₃	20.3	22.4	18.2		24.1	25.1	19.3
	E ₁ +E ₂	0.56	0.72	0.96		1.08	0.80	0.75
	p-diol	17.4	19.5	13.0		18.2	11.0	6.8
	17-OHCS	8.2	7.2	8.4		14.5	12.7	8.6

* Metopirone, 3.0×2; ** Metopirone, 2.5 g

E₃: estriol; E₁+E₂: estrone+estradiol; p-diol: pregnanediol

17-OHCS: 17-hydroxycorticosteroids

表8 Effect of dexamethasone administration on urinary 17-OHCS in the 2 castrated women after radical operation of cervical cancer

Patient	Days before Dexamethasone		Dexamethasone administered		Days after Dexamethasone	
	2	1	1	2	3	1
T. M.	7.5	8.2	3.6	1.4	3.2	1.6
S. Y.	8.7	8.8	6.3	3.8	2.2	2.9

17-OHCS: 17-hydroxycorticosteroids; Dexamethasone: 6 mg×4

表9 Effect of dexamethasone administration on maternal urinary steroid excretion in 2 normal pregnant women in full term

Patient weeks of gest.	Steroids determined	Days before Dexamethasone		Dexamethasone administered			
		2	1	1	2	3	4
M. U. * 40	E ₃		19.7	10.6	11.0	6.4	6.4
	17-OHCS		6.0	3.6	2.5	2.1	2.3
M. N. ** 39	E ₃	21.7	21.5	10.1	11.7		11.7
	p-diol	37.6	36.0	26.0	37.7		31.2
	17-OHCS	4.6	5.6	3.3	2.6		3.0

* Dexamethasone: 6 mg×4; ** Dexamethasone: 4 mg×3

E₃: estriol; p-diol: pregnanediol

17-OHCS: 17-hydroxycorticosteroids

表8に示すごとく、2例の子宮頸癌手術後去勢婦人に dexamethasone 1日6mg 4日間投与により尿中 17-OHCS 排泄は著明に減少を示した。

(2) 正常妊娠末期婦人の尿中 steroid 排泄に対する dexamethasone の影響

2例の正常妊婦について観察したが表9に示すごとく 17-OHCS 及び estriol は共に著明に減少を来し、且、dexamethasone 投与中この低値を持続している。一方、pregnenediol排泄量は2例とも増減を認められなかつた。

考 案

ヒト胎盤では $C_{17}-C_{20}$ desmolase を欠いているため、胎盤における estrogens の産生に母体あるいは胎児がその前駆物質の産生に関与していることは明らかである。双胎妊娠を含む、正常末期妊娠婦人に於いて ACTH 筋注によりその尿中 estriol 値が著明に増加した成績は ACTH により母体あるいは胎児の副腎皮質が刺激されて胎盤における estriol 産生の前駆物質を多量に合成したと考えられる。しかしこの場合、母体に投与された ACTH が胎盤を通過して胎児の副腎皮質を刺激したか否かは不明である。現在まで、ACTH が人の胎盤を通過し得るという証明はなされていない。しかしながら、(1) 双胎妊娠における ACTH 刺激時の尿中 estriol 排泄量が正常単胎妊娠に比して大であることは、双胎児の4つの副腎が関与しており、さらに(2) 生存している無脳児を有する妊娠末期婦人では同期の正常妊娠に比して尿中 estriol 排泄量はきわめて低く (2.0mg/24hr. 以下)、しかもその副腎が正常児の約 $\frac{1}{10}$ の0.6~0.8gの形成不全が著明であつた4例の無脳児妊婦では ACTH 投与後も estriol 量は全く増加が認められず、ただ、正常児の約 $\frac{1}{3}$ の大きさの副腎を有していた無脳児妊婦において、ACTH 投与によりその estriol 量が増加を認めたこと、(3) 子宮内胎児死亡のあつた妊娠末期婦人ではその尿中 estriol 量は 2mg/24hr. ときわめて低値であり、かつ ACTH 投与によつて殆んど変化が認められなかつたこと、以上の3つの事実より妊娠時に於ける estriol 産生には胎児の生存していることが不

可欠の条件であると共に、ことに胎児副腎が、胎盤性 estriol の前駆物質合成に重要な働きをしていることが強く推定される。一方、尿中 estrone 及び estradiol は正常妊娠、異常妊娠を問わず、ACTH 刺激により変動を認めていない。さらに無脳児妊婦及び子宮内胎児死亡妊婦においても estriol 量と同様、非妊婦人の排泄量に比して高いことは妊娠時においては、胎児一胎盤系以外にその source があるのかも知れない。

17-OHCS 排泄値に関しては ACTH 投与により双胎妊婦ではその尿中 17-OHCS 値は control の約2倍程度の増加しか示さなかつたが、無脳児や子宮内胎児死亡妊婦ではその尿中 17-OHCS 値は control の約5~6倍の増加を示し、去勢婦人におけると同様の傾向であつた。このことは正常妊娠末期においては非妊時あるいは無脳児や子宮内胎児死亡のごとき異常妊娠と異つて正常胎児の存在が妊娠個体における homeostasis の維持に密接な関係を有するものと考えられきわめて興味あると云える。なお、尿中 estriol 並びに 17-OHCS 排泄に関しては合成 ACTH-Z 1mg の効果は ACTH-Z 40I.U. に相当した。

双胎妊娠末期婦人における metopirone 投与実験では、その尿中 17-OHCS は去勢婦人における実験と同様、全例において増量を認めたが、これは metopirone により cortisol 産生が block された結果、その feedback mechanism により下垂体の ACTH が放出されてその妊婦の副腎皮質が刺激され、compound S 及び DOC が増加し、尿中 17-OHCS 排泄が増加したものと解釈される。これと同時にその尿中 estriol も明らかに増加を来しているが、これは下垂体よりの ACTH 分泌による副腎皮質刺激の結果と考えられるが、この場合前述の ACTH 投与時と異り、metopirone の分子量は小さいので母体に投与された metopirone の一部はおそらく胎盤を通過して胎児に達し、母体副腎のみならず胎児副腎の機能を 11β -hydroxylation の blocking により阻止した結果、胎児下垂体よりの ACTH の分泌を促進し、胎児副腎における胎盤性 estriol の前駆物質の産生を増加

させるものと推定される。2例の同一妊婦(M.H. 及び K.H.) にACTH及び metopirone 投与時の尿中 estriol 及び 17-OHCS 排泄 pattern は殆んど相違を認めなかつた成績により外因性ACTHと内因性ACTHのこれら steroid 代謝における作用機序に対し一つの示唆を与えたものと云える。一方、正常末期妊婦にて dexamethasone 投与によりその尿中 estriol 並びに 17-OHCS が共に著明に減少したことは、dexamethasone は当然胎盤を通過すると考えられるので、そのfeedback mechanism により母体並びに 胎児の下垂体のACTH分泌を抑制する結果と考えられる。

Scommegna et al. (1968) によれば、妊婦に ACTH, metopirone, dehydroepiandrosterone sulfate を投与すると母体尿中 estriol 排泄は僅かに上昇するが、dexamethasone を投与すると尿中 estriol 排泄は著減すると報告している。

Brown et al. (1968) によれば、13例の末期正常妊婦に hydrocortisone 100mgを2日間投与、母体尿中、estriol, estrone, estradiol 値は急速に低下し、投与後5日以内に投与前の値にもどると報告している。Dickey et al. (1969) によれば、妊婦にACTHを投与すると母体尿中 estriol 排泄は明らかに減少し、metopirone を投与すると16人中10人が尿中 estriol 値の上昇を認めたと報告している。したがって、この問題はさらに研究が必要である。また pregnanediol の排泄は、ACTH, metopirone により adrenal stimulation あるいは dexamethasone による adrenal suppression のいずれにても影響を認めなかつた。この結果よりヒト胎盤は progesterone 産生に関しては unique な site であり、胎児は secondary のものであると考えられる。

擲筆に臨み、終始御指導、御校閲を賜った恩師前山昌

男前教授に深甚の感謝を捧げます。御教示御助力をいただいた高橋義浩助教授に厚く御礼申し上げます。又、御援助下さった教室諸兄姉に謝意を表します。

なお、本論文の要旨は、第41回日本内分泌学会総会、第42回日本内分泌学会総会、第43回日本内分泌学会総会、第38回近畿産婦人科学会総会、第41回近畿産科婦人科学会、第22回日本産婦人科学会総会シンポジウムにて発表した。

文 献

- Brown, J.B. (1955): Biochem. J., 60, 185.
 Brown, J.B., Beischer, N.A. and Smith, M.A. (1968): Obstet. gynec. Brit. Cwlth., 75, 819.
 Cooke, B.A. (1968): J. Endocrinol., 41, Proceeding of the Society for Endocrinology xxiii.
 Coyle, M. (1962): J. Endocrinol., 25, 8.
 Dässler, C.D. (1966): Acta Endocrinol., 53, 401.
 Dickey, R.P. and Thompson, J.P. (1969): J. Clin. Endocrinol., 29, 701.
 Frandsen, V.A. and Stakeman, G. (1961): Acta Endocrinol., 38, 383.
 Frandsen, V.A. and Stakeman, G. (1964): Acta Endocrinol., 47, 265.
 Kuopfer, A., Michie, E.A. and Brown, J.B. (1955): J. Endocrinol., 15, 209.
 Maeyama, M., Nakagawa, T., Tsuchida, Y. and Matuoka, H. (1969): Steroids, 13, 59.
 Maeyama, M. and Nakagawa, T. (1970): Steroids, 15, 267.
 Michie, E.A. (1966): Acta Endocrinol., 51, 535.
 Reddy, W.J., Jenkins, D. and Thorn, G.W. (1952): Metabolism., 1, 511.
 Reynold, J.W., Wiquist, N. and Diczfalusy, E. (1969): Acta Endocrinol., 61, 533.
 Scommegna, A., Nedoss, B.R. and Chatteraj, S.C. (1968): Obstetrics and Gynecology., 31, 526.
 Shahwan, M.M., Oakey, R.E. and Stitch, S.R. (1968): J. Endocrinol., 40, 29.
 Simmer, H.H., Dignam, W.J., Easterling, W.E., Jr., Frankland, M.V. and Naftolin, F. (1966): Steroids, 8, 179.
 Warren, J.C. and Cheatum, S.G. (1967): J. Clin. Endocrinol., 27, 433.

(特別掲載 No. 2385 昭45・9・7 受付)