

高単位 HCG 投与による切迫流産治療時の 血中および尿中ホルモン動態について

The Changes of Hormone Levels in Blood and Urine in the Treatment
of Threatened Abortion with High Dose of HCG

横浜市立大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 塩島令儀教授)

住 吉 好 雄 Yoshio SUMIYOSHI 高 口 二 郎 Jiro KOUGUCHI
塩 島 令 儀 Yoshinori SHIOJIMA

筑波大学

岩 崎 寛 和 Hirokazu IWASAKI

横浜市立愛児センター

臼 井 哲 郎 Tetsuro USUI 長 田 久 文 Hisabumi OSADA

概要 高単位HCG (1日20,000単位, 7日間, 1日10,000単位7日間)療法を17名の切迫流産患者に行ない, 安静と Dactil-OB のみで治療した9名の切迫流産患者を control とし夫々血中 progesterone (P), HPL, HCG, estrogen (E), 尿中 HCG, pregnanediol (Pd), estrogen (E) を定量し, 比較検討した. 予後良好であったHCG20,000単位投与群では, 血中Pが control 群に比べ有意に増量した. 同じくHPLは増加傾向を示した. 尿中ホルモンは日差変動がはげしく一定の傾向は認められなかった. HCGによる切迫流産の治療はHCGの補充療法ではなく, 妊娠黄体を刺激しP産生をうながすものであることが明らかにされた.

緒 言

絨毛性ゴナドトロピン (HCG) は, 元来, 妊娠時に絨毛から産生されるホルモンで, その生理的意義も当然妊娠の維持にある筈である.

しかるにHCGが下垂体性黄体化ホルモン (LH) と類似した免疫学的活性や生物学的作用を示すため, 従来, 研究の方向や臨床応用は専らLHの代用品として排卵誘発, 黄体機能の改善等に用いられて来た. しかし最近HCGの高単位製剤が市販されて以来, これが切迫流産の治療に盛んに用いられるようになり, 数多くの報告がみられる. しかしいずれも, 或程度の治療効果は得られても, その前後のホルモン動態には一定の傾向が得られず, 作用機序については妊娠黄体を刺激するのであろうと推測されているにすぎない. 今日までの多くの報告は連日5,000単位ないし隔日10,000単位の投与形式がせいぜいで, 1日20,000

単位投与した報告 (熊坂他1975a) は散見するにすぎない. そこで著者らは大量投与を企画し, HCG10,000単位ずつ朝晩計1日20,000単位を7日間連続投与して血中および尿中ホルモン値に及ぼす効果を検討し興味ある知見を得たので報告する.

実験方法

切迫流産で入院した26名の患者について, 安静を保たせ12例にHCG1日20,000単位を7日間, 5例にHCG1日10,000単位を7日間, 9例にはcontrolとしてDactil-OB投与を行ない, 夫々入院時, 2日目, 4日目, 7日目の4回採血し, 尿は毎日蓄尿させ, その1部をホルモン測定に用い1日量に換算した. 妊娠黄体へのHCG効果は極めて短時間である (熊坂他1975b) と言われているので, 採血は入院時以外はHCG投与後2時間以内に行なつた. 測定したホルモンは血中HCG,

progesterone (P), estrogen (E), HPL, および尿中 HCG, pregnanediol (Pd), estrogen (E) である。

測定方法は血中 HCG, progesterone, estrogen は radioimmunoassay, HPL は HAR, 尿中 HCG は Hi-Gonavis, 又尿中 Pd は Klopper-神戸川変法, E は radioimmunoassay により夫々測定した。

成績

図1は予後良好例のHCG 20,000単位投与群とcontrol群との血中P濃度を示したもので、HCG投与群では7日目に7例中6例に著増がみられ、controlとの間に推計学的に有意差がみられた。図2は同じくHCG血中濃度を示したもので、HCG投与群では7日目に6例中3例にやや増加の傾向がみられた。しかしこれらの症例は最初から比較的高値を示していたとは言え、20,000単位筋注後もさしたる増加を示しておらず、このことはHCG投与がHCGの補充療法ではないことを示している。

図3は血中E濃度を示したもので、HCG投与群では6例中1例に著増がみられ、2例に漸増傾

向がみられたが有意差はみられなかつた。図4は血中HPL濃度を示したもので、HCG投与群では1例に著増、3例にやや増加傾向がみられたが、初めから高値を示した2例では全く影響を受けず同値を示した。図5は尿中Pdの1日排泄量を示したものであるが、HCG投与群、controlともに尿中排泄量は日差変動が著しく一定の傾向は示さなかつた。

図6は尿中HCGの1日排泄量を示したもので、尿中Pd.と同じく日差変動がはげしく一定の傾向は示さなかつた。図7は尿中Eの1日排泄量を示したものであるが、尿中HCG, Pd.と同じく一定の傾向はみられなかつた。図8はHCG 20,000単位療法有効例の血中、尿中のホルモン動態を示したものであるが、血中P, HPL, HCGは同じような増加を示しているがEは一旦上昇後下降している。一方尿中ホルモンは日差変動が極めて著しく一定の傾向はつかみ得ない。図9はHCG療法無効の1症例の血中および尿中ホルモン動態を示したものであるが、4日目に尿中Eを除くすべてのホルモンに一時的上昇がみられたが、7日目には急減し流産に終つた。

図1 Progesterone 血中濃度

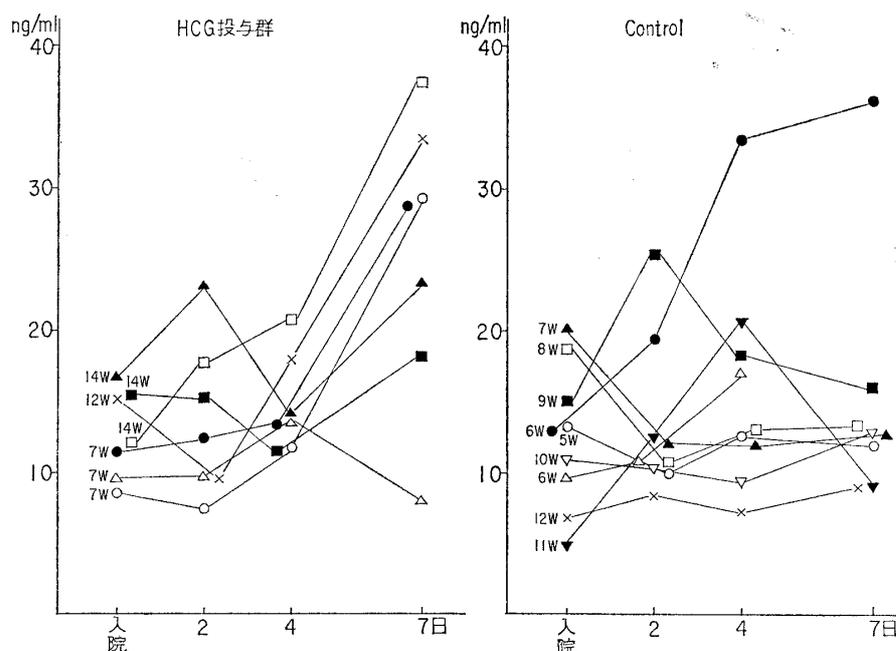


图2 HCG血中濃度

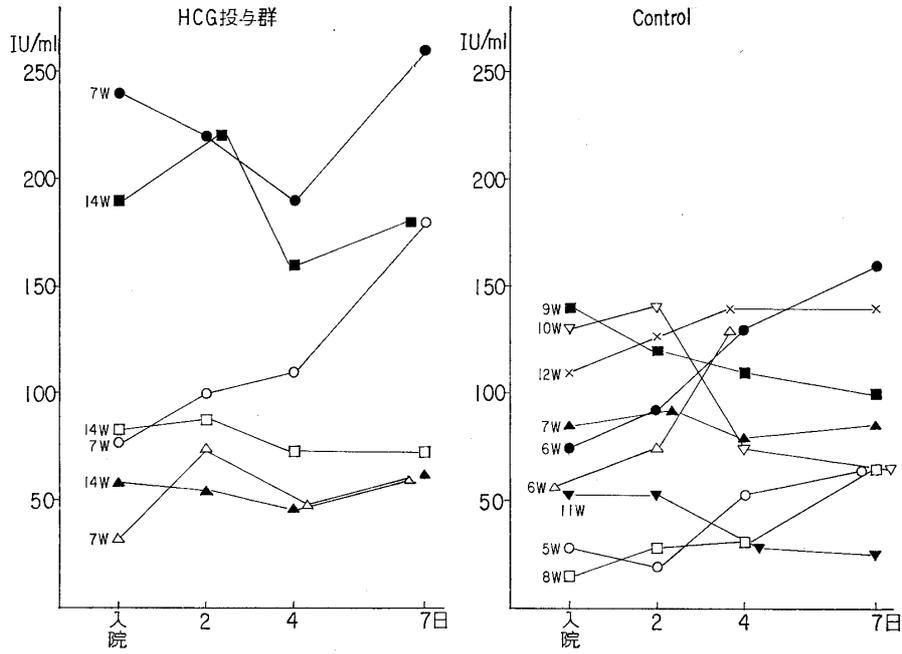


图3 Estrogen血中濃度

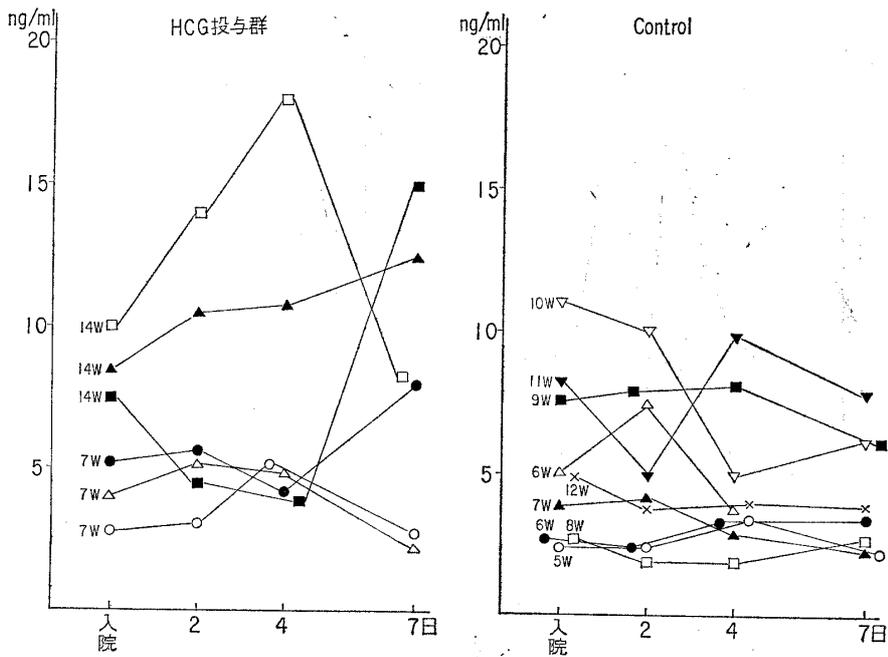


図4 HPL血中濃度

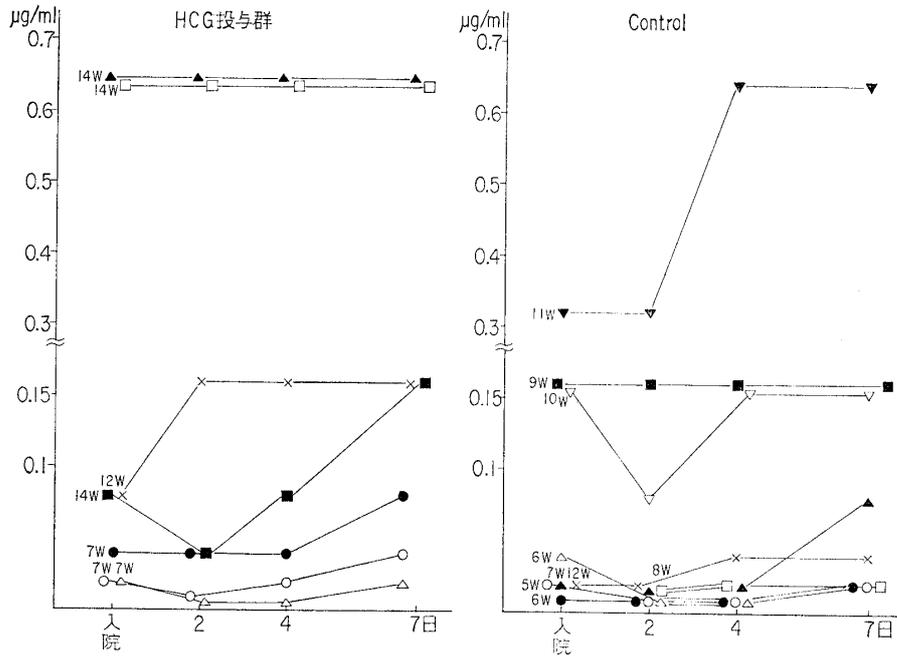


図5 Pregnanediol 尿中1日排泄量

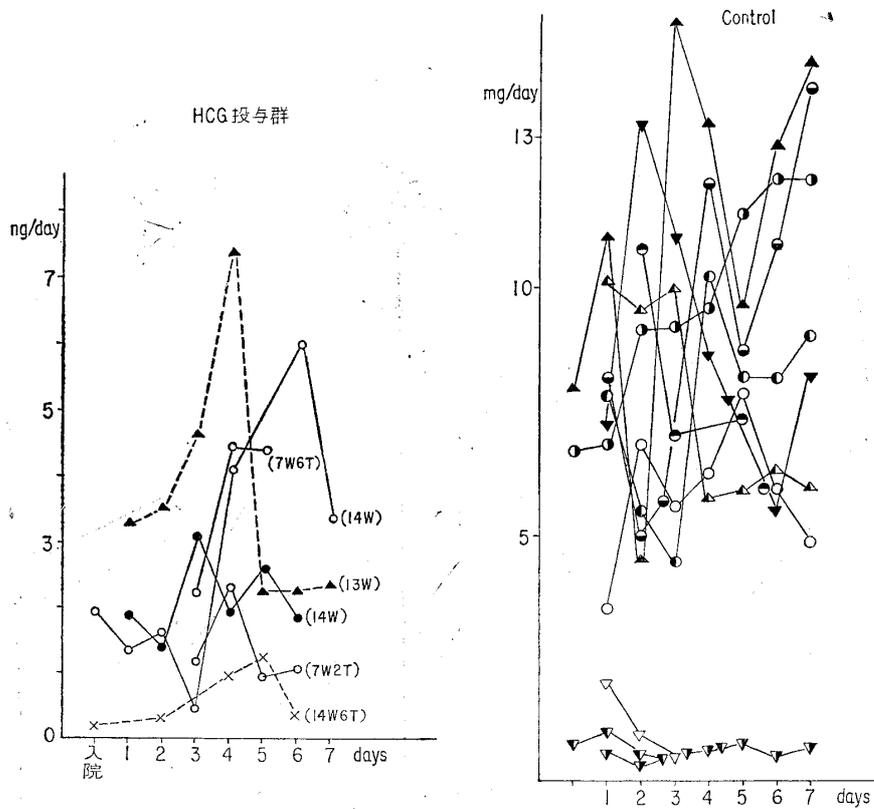


図6 HCG尿中1日排泄量

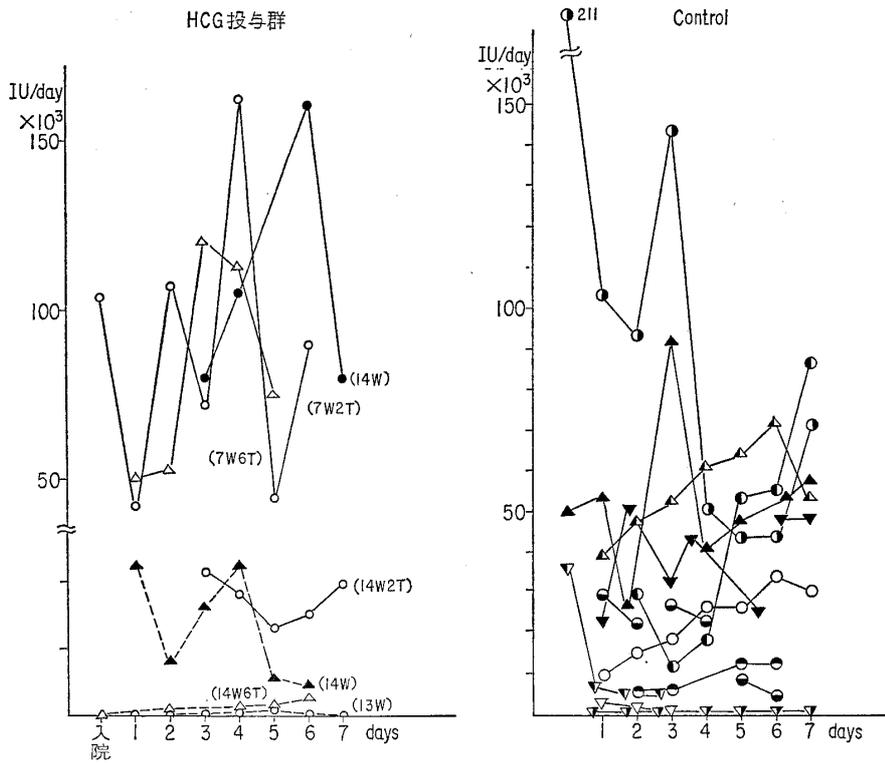


図7 Estrogen尿中1日排泄量

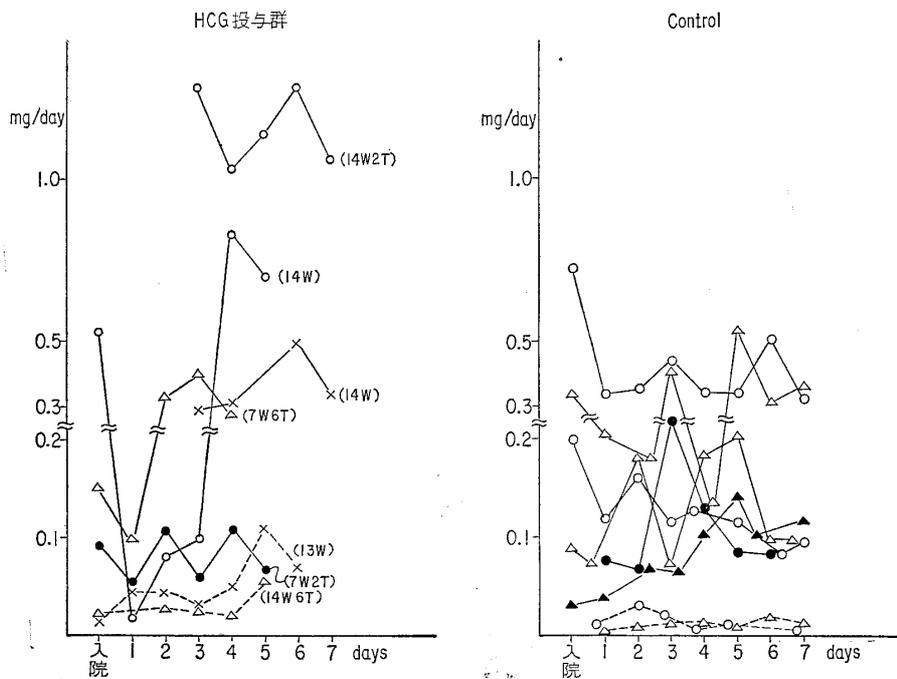


図 8

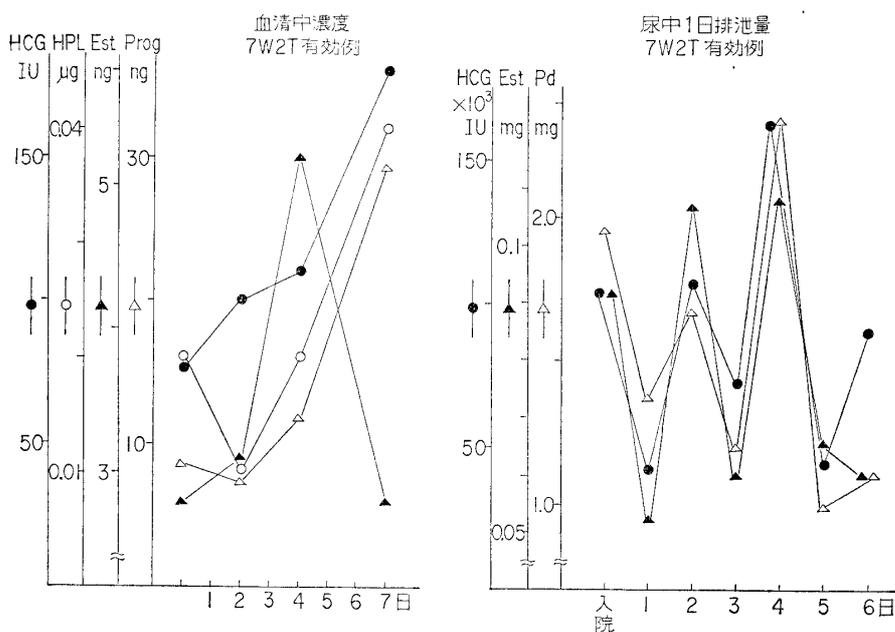


図 9

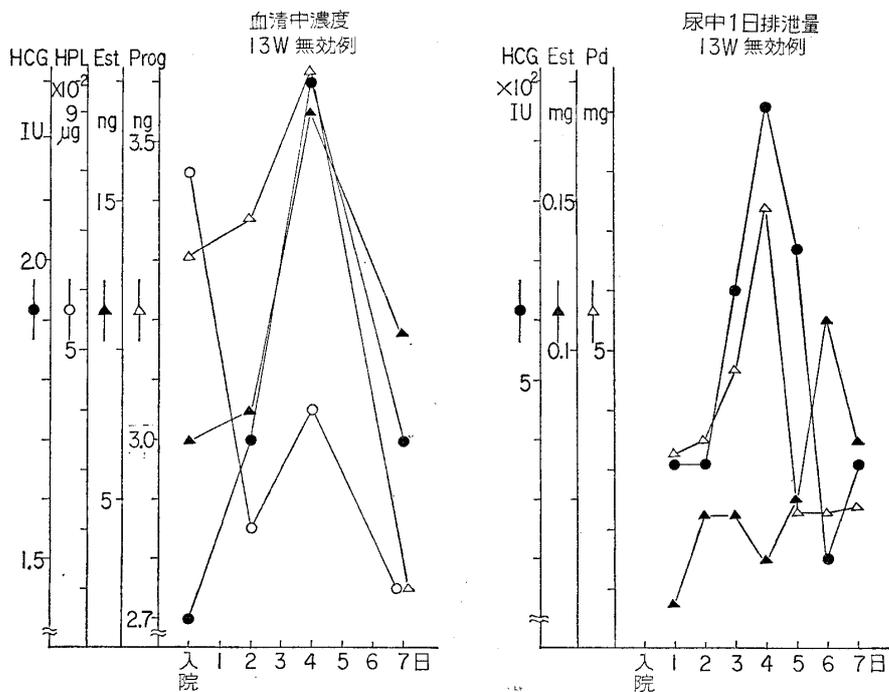


図10 Progesterone 血中濃度 (百分率変換値)

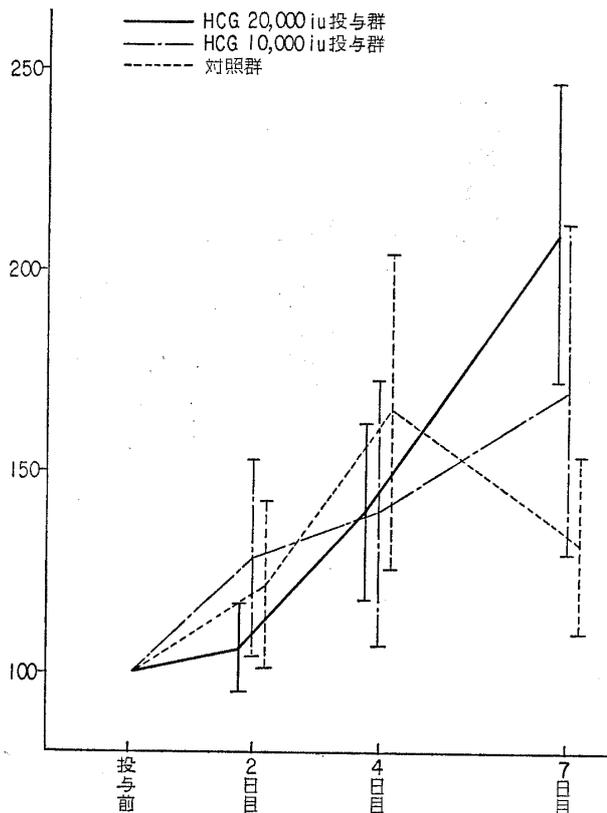


図10はHCG 20,000単位投与群, 10,000単位投与群, 対照群の血中P値変動の投与前値を100とした百分率変換値を図に示したものであるが, 7日目の値をみるとHCG 20,000単位投与群(208.7 ± 37.3)では著しい増量がみられ, 次いでHCG 10,000単位投与群(170.0 ± 41.5) control群(131.6 ± 22.3)の順で20,000単位投与群とcontrolの間には推計学的に有意の差がみられた。

考 案

流産の原因はきわめて多彩で, 自然流産の $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{5}$ は受精卵の染色体異常が直接の原因であろうといわれている。そのような胎芽異常による流産にホルモン療法が無意味であることはいうまでもないが, ホルモン療法の対象となる内分泌異常, 即ち卵巣機能不全(妊娠黄体機能異常)および絨毛機能異常に起因する流産も少なくないと考えられる。即ち妊娠の成立とともに, 絨毛組織から分泌されるHCGにより月経黄体は賦活されて妊娠黄体となり, この妊娠黄体が, ステロイド

ホルモン産生の場合が胎盤に移行するまで, 妊娠の維持に重要な役割を果していることは周知の事実である。この月経黄体—妊娠黄体—胎盤への過程がスムーズに行かない場合に流産する症例の多いこともよく知られており, この過程に関与するHCGの生理的役割が重要であることが推察される。即ちHCGの妊娠経過中の血中濃度の推移をみると(伊藤1970), 妊娠とともに急激に増加し, 妊娠第10~第12週をピークとしてやや下降するが, 第15~16週以降はほぼ一定のレベルを保つて末期に至るといって極めて特異なパターンを示す。この分泌パターンから推測してHCGの主要な生理的意義が, 妊娠初期にあるであろうことは間違いないと考えられる。in vitroにおける卵巣黄体の培養実験でHCGはP産生を促進する(杉並1974, Tojo, s. et al. 1974)と言われ, また非妊時の人黄体の生命を延長して月経の発来を遅延させる働きがあるとも言われている(小林1966, 赤須1974, Stock 1971)。今日まで報告された多くの報告(熊坂1975, 館野1974, 高橋1975, 西尾1974等)は連日5,000単位ないし隔日10,000単位の投与形式で投与前後のホルモン動態に明確な差異を認めたものはなかった。そこで著者らは, 大量投与(1日20,000単位, 7日間連続投与)を行ない, 血中, 尿中ホルモン値に及ぼす効果を検討してみた。筋肉内に投与されたHCGの血中半減期は30時間前後とされているが, 10,000単位1回投与によつてもHCG血中値はせいぜい0.3単位の上昇をみるに過ぎないことがわかっている(倉智他1974, Midgley, A.R. et al. 1968)ので1日1回よりも2回投与の方が合理的と考え朝晩1万単位ずつ臀筋に注射した。今回の実験の結果, 前述の如く, 尿中のホルモン排泄量は日による変動が激しく一定の傾向をつかみ得ないことがわかった。血中ホルモンのうちP値はHCG 20,000単位投与群においてcontrolに比べ推計学的に有意の差をもつて上昇することが示された(図1, 図10)。HCG 10,000単位投与群は妊娠のごく初期の症例がほとんどのため全体の値が低いので, 投与前を100とした百分率変換を行なつてみると(図

10), 同群のP上昇率は20,000単位投与群とcontrolの中間の値を示した. 妊娠初期のHCG産生率は50~100万単位/day, 末期では8~12万単位/dayであるので, われわれの投与量でも極めて微々たる量に過ぎず, 事実HCG20,000単位投与群の血中HCGの増加も極めて軽微であつた(図2). それにも拘らずこのような結果を得たことは投与したHCGが補充療法としてよりも刺激療法として効果を発揮したものと考えられる. 即ちHCGが妊娠黄体のreceptorにとり込まれ, $\Delta^5-3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenaseを賦活し, 通常のprogesterone生合成過程であるpregnenoloneから Δ^4-3 -ketoのpathwayを経てprogesterone産生が刺激されたことを示すものと考えられる. 因みにprogesteroneの増加分を凡べてHCGの効果とみた場合, 10-30ng/mlの上昇は, 全血量に計算した場合, 25-90 μ g程度となる. Pの他のsteroidへの転換および排泄される速さを考えると24時間におけるPの産生量増加は莫大なものになる筈であり, この量をPとして投与するとすれば恐らく数100mgに達するであろうと推定される. 従つて流産予防の目的には, これに近い量を毎日かつ持続的に投与するの必要があり, HCGの20,000単位投与でこれと同様の効果を挙げうるとすれば, きわめて効果的な療法と考えられる.

次にHPLも推計学的には有意ではないが, 上昇傾向が認められたことは, HCG刺激効果が黄体のみならず絨毛自身にも及ぼされていることも考えられる. Eには一定の傾向はみられなかつた.

HCGは胎盤由来の蛋白ホルモンであるため免疫学的な問題や催奇形作用の問題はないが, 高単位投与のため卵巣腫大等の副作用を心配したが投与例全例にそのような副作用は全くみられなかつた. 又投与例のうち, すでに6例は全く異常のない児を分娩している.

試薬提供, ホルモン測定に御協力いただいた持田製薬 相沢登博士ならびに研究所の方々に感謝する.

文 献

- 赤須文男(1974): 産婦治療, 28, 191.
 伊藤俊一(1970): 産婦の世界, 22, 55.
 小林 隆(1966): 産婦人科臨床指針(産婦人科編), 66.
 熊坂高弘, 矢追良正, 大蔵健義, 西 望, 小山嵩夫, 木戸 豊, 下地祥隆, 斉藤 幹(1975a): 日産婦誌, 27, 489.
 熊坂高弘, 矢追良正, 大蔵健義, 西 望, 小山嵩夫, 木戸 豊, 下地祥隆, 斉藤 幹(1975b): 日産婦誌, 27, 447.
 倉智敬一, 青野敏博, 塩路武徳, 角田真紀子, 三宅侃, 谷沢 修(1974): 高単位HCG文献集, 41.
 西尾好司, 吉田 勉(1974): 産婦の世界, 26, 721.
 杉並 洋, 岡村 均, 宮本紀男, 青地秀樹, 余語郁夫(1974): 日産婦誌, 26, 1135.
 高橋正敏, 三谷 仁(1975): 産婦の世界, 27, 81.
 館野政也, 大志摩敦朗(1974): 産婦の世界, 26, 1125.
 Midgley, A.R. and Jaffe, R.B. (1968): J. Clin. Endocr. Metab., 28, 1712.
 Stock, R.J., Josimovich, J.B., Kosor, B., Klopfer, A. and Wilson, G.R. (1971): J. Obst. Gynec. Brit. Comm., 178, 549.
 Tojo, S., Mochizuki, M., Kanazawa, S., Mikami, K., Tsuchihashi, T. and Shimura, T. (1974): Am. J. Obst. Gynec., 118, 119.

(No. 2991 昭 50・10・14 受付)