

DHEA-S 負荷による血中 Estrogen 動態について

—特に胎盤機能検査法としての応用—

Serum Estrogen Levels following the Administration of DHEA-S
—Clinical Usefulness of Short-interval DHEA-S Loading Test—

北海道大学医学部産婦人科学教室 (主任: 松田正二教授)

田 中 俊 誠 Toshinobu TANAKA 河 東 寛 Hiroshi KAWAHIGASHI
藤 本 征 一 郎 Seiichiro FUJIMOTO

概要 胎児副腎より分泌される Estrogen の precursor である Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) を静注負荷し、負荷前、および負荷後経時的に血中 Estrogen 3分画を測定することにより迅速に胎児胎盤機能、ことに胎盤の予備能が判定できるか否かを検討した。正常妊娠15例、予定日超過10例、中毒症5例、および無脳児3例の計33例を対象に DHEA-S 負荷試験 (DHEA-S test) を行ない、少数例ながら以下の結果を得た。

- 1) 正常妊娠例では DHEA-S 負荷後 Estradiol (E_2) の上昇が著明で、特に負荷後15分で peak 値となる (負荷前の約2倍)。Estrone (E_1)、および Estriol (E_3) 値には著明な変化は認められなかった。
- 2) 予定日超過例では正常妊娠と比較して前値が Estrogen 3分画とも低値を示した。DHEA-S 負荷後の E_2 は正常妊娠と同様に15分で peak となつたが著明な増加は認められなかった (負荷前の約1.4倍)。 E_1 および E_3 の負荷後の peak はそれぞれ4時間、2時間と遅延して増加する傾向にあつた。
- 3) 中毒症例では正常妊娠例と比較して前値が3分画とも $1/2 \sim 1/3$ の低値を示した。DHEA-S 負荷後の増加量も少なく、かつ peak も遅れて出現する傾向にあつた。
- 4) 無脳児3例のうち40週の2例は3分画とも正常妊娠の前値の $1/3$ 以下の低値であつたが、DHEA-S 負荷後の反応は正常妊娠と変わらなかった。
- 5) 1)~4)に述べた結果から DHEA-S 負荷前の血中 E_2 , E_3 を測定することにより胎児胎盤機能が把握でき、負荷後短時間 (15~30分) での E_2 の産生量から胎盤の予備力が判定できることを明らかにした。

緒 言

現在尿中エストリオール (E_3) が妊娠末期の胎児胎盤機能検査法として日常の産科臨床に応用されていることは周知のことである。しかし、妊婦尿中エストリオール量は個人差、日差が大きい上に正確な尿量測定がむずかしいために変動が大きい。連続的な測定が必要になつてくるのはこのためである。一般に、妊娠中の Estrogen 産生量は circulating precursor である Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) や 16α -Hydroxydehydroepiandrosterone (16-OH-DHEA) からの胎盤での変換率に左右される。一方、胎児の副腎より分泌される DHEA-S を静注負荷し、負荷前後に

おける尿中、および血中の Estrogen を測定する胎児胎盤機能検査が Lauritzen (1967) 以来試みられてきたが、DHEA-S 負荷後の Estrogen の血中動態に関する詳細な報告は少なく、その動態の意義についても不明の点が多い。とくに、DHEA-S 負荷後の Estrone (E_1)、および Estradiol (E_2) への代謝回転は経時的に明確にされていない。従来考えられてきた代謝速度より早いであろうとの予測のもとに、われわれは負荷後15分、30分における Estrogen の増加量を測定した。また、負荷後速やかに胎児胎盤機能が判定できるか否かについて若干の検討を加え、その有用性を少数例ながら確認できたので報告する。

研究方法

1) 研究対象

妊娠週数38～40週の正常妊娠15例，平均妊娠週数42.3週の予定日を過ぎた10例，36～40週で Estriol の一日尿中排泄量が10mg前後の重症中毒症例5例，および28週（1例）と40週（2例）の無脳児3例を対象とした。

2) 負荷方法および採血方法

前採血および DHEA-S test は Estrogen の日内変動を考慮に入れて，原則として午後2時とした。DHEA-S（鐘紡株式会社提供）200mgを肘静脈より投与した。採血は負荷前（0'），および負荷後15分，30分，60分，120分，4時間，8時間，24時間において肘静脈より施行した。採取した血液は3,000rpmにて2度遠沈し，分離した血清を測定時まで冷凍保存した。

3) 血中エストロゲン3分画の測定方法

牧野（1973）のRIA法に従った。なお，高脂血症を伴った重症中毒症1例の血清は Sephadex LH-20 を用いたマイクロカラムにより E_1 ， E_2 および E_3 を分離，精製した後にRIAに供した。

結 果

1) 血中 Estrone (E_1) 値

正常妊娠15例においては，前値 $6.56 \pm 1.03 \text{ ng/ml}$ から漸増して2時間後に $9.91 \pm 1.38 \text{ ng/ml}$ の peak 値となつた。予定日超過10例においては前値 $4.90 \pm 1.15 \text{ ng/ml}$ と正常妊娠例より低く，peak

値 $7.58 \pm 1.07 \text{ ng/ml}$ は4時間後と正常妊娠より遅れて出現した。中毒症5例においては前値が $2.26 \pm 2.16 \text{ ng/ml}$ と正常妊娠の $1/3$ 以下で DHEA-S 負荷後もほとんど増加が認められなかつた（表1）。中毒症例中36週で1,600gの未熟児（SFD）を得た例では前値が 0.83 ng/ml と極端に低かつた。28週の無脳児例においては負荷前後に差は認められなかつたが，40週の2例では前値（平均値） 2.00 ng/ml から投与後2時間で平均 5.11 ng/ml と著明に増加した（表2）。

2) 血中 Estradiol (E_2) 値

正常妊娠では前値 $15.84 \pm 2.97 \text{ ng/ml}$ から投与後15分で最高値 $27.72 \pm 4.56 \text{ ng/ml}$ に達し，30分でも高値（ $25.44 \pm 5.76 \text{ ng/ml}$ ）を保ち，以後60分，120分と漸減する傾向であつた（表1，図1）。予定日超過例では前値が $13.82 \pm 3.84 \text{ ng/ml}$ と正常妊娠より低値を示し，15分における peak 値は $18.75 \pm 3.08 \text{ ng/ml}$ で増加量も少なかつた（表1，図1）。無脳児は28週の症例で前値 5.21 ng/ml ，負荷後30分では 17.89 ng/ml と増加し，40週の2例も前値が 4.07 ng/ml ，および 6.75 ng/ml で30分後にはそれぞれ 33.24 ng/ml ， 25.24 ng/ml ，と急激に増加した。なお，40週の無脳児で投与後30分以降でも増加傾向を示した1例は DHEA-S 投与後5時間で無脳児を娩出した（表2，図2）。重症中毒症では前値が $7.05 \pm 5.21 \text{ ng/ml}$ と正常妊娠の $1/2$ 以下の低値を示し，peak 値（ $16.48 \pm 4.76 \text{ ng/ml}$ ）は投与後1時間において出現した（表

表1 Plasma levels of unconjugated estrone (E_1), estradiol (E_2), and estriol (E_3), before and after intravenous infusion of DHEA-S.

		0	1/4	1/2	1	2	4	8	24h.
normal labor (n=15)	E_1	6.56 ± 2.03	6.90 ± 1.25	7.72 ± 1.31	7.81 ± 1.14	9.91 ± 1.38	8.34 ± 1.16	7.08 ± 1.52	5.31 ± 1.29
	E_2	15.84 ± 2.97	27.72 ± 4.56	25.44 ± 5.76	23.55 ± 4.02	19.53 ± 3.84	19.92 ± 3.03	21.33 ± 4.53	17.54 ± 3.98
	E_3	10.09 ± 2.68	11.04 ± 1.18	12.17 ± 3.65	11.13 ± 4.19	10.05 ± 5.23	9.34 ± 2.94	8.89 ± 3.08	9.05 ± 3.52
prolonged pregnancy (n=10)	E_1	4.90 ± 1.15	5.46 ± 1.29	6.31 ± 1.04	7.25 ± 1.05	7.83 ± 0.82	7.85 ± 1.07	6.95 ± 1.13	4.15 ± 1.24
	E_2	13.82 ± 3.84	18.75 ± 3.08	16.84 ± 4.05	17.36 ± 3.21	15.46 ± 4.44	15.78 ± 3.15	13.30 ± 2.04	12.66 ± 2.58
	E_3	6.38 ± 1.32	6.75 ± 2.09	6.51 ± 1.46	8.51 ± 1.01	9.45 ± 2.02	9.31 ± 2.27	6.79 ± 1.81	9.87 ± 1.13
gestosis (n=5)	E_1	2.26 ± 2.18	2.18 ± 2.09	2.40 ± 1.87	2.77 ± 1.96	2.38 ± 2.21	2.56 ± 1.79	2.09 ± 2.20	1.95 ± 2.13
	E_2	7.05 ± 5.21	13.56 ± 4.52	14.21 ± 5.02	16.48 ± 4.76	14.21 ± 4.37	13.89 ± 5.13	14.29 ± 4.37	9.51 ± 5.81
	E_3	3.79 ± 2.76	5.41 ± 2.05	5.67 ± 2.53	5.84 ± 2.35	4.24 ± 2.21	5.74 ± 2.98	4.97 ± 2.14	4.68 ± 2.15

(ng/ml, M $\pm$ S.E.)

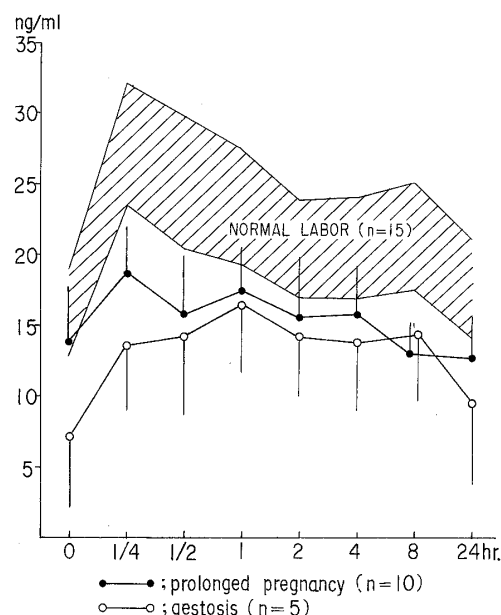
表2 Plasma levels of unconjugated estrone(E_1), estradiol (E_2), and estriol (E_3) before and after intravenous injection of DHEA-S in Anencephaly

		0	1/2	1	2	4	8	24hr
A (28GW)	E_1	1.48	1.85	2.09	1.63	1.82	1.31	1.54
	E_2	5.21	17.89	19.23	18.25	14.18	—	12.05
	E_3	3.70	3.45	3.62	2.97	3.20	3.86	4.75
B (40GW)	E_1	1.96	2.38	3.72	5.81	4.26	2.24	2.53
	E_2	6.75	25.24	24.15	—	20.78	18.02	—
	E_3	2.50	4.31	5.76	3.38	—	4.21	5.24
C (40GW*)	E_1	2.04	2.56	3.94	4.41	4.01	—	—
	E_2	4.07	33.24	31.07	39.10	37.06	—	—
	E_3	3.24	5.98	7.36	6.32	6.77	—	—

* GW; gestational week

(ng/ml)

図1 Serum levels of unconjugated Estradiol before and after intravenous injection of DHEA-S

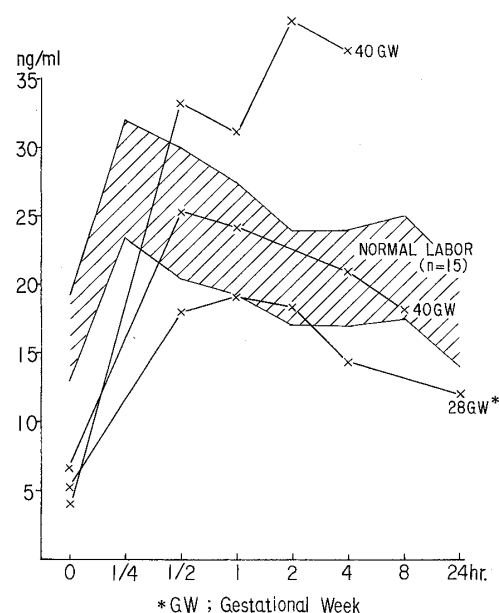


1, 図1). 重症中毒症を除くいずれの症例においても Estradiol (E_2) は極く早い時間 (30分以内) に最高値に達するものと思われる。

3) 血中 Estriol (E_3) 値

正常妊娠例においては前値 $10.09 \pm 2.68 \text{ ng/ml}$ から負荷後30分における peak 値が $12.17 \pm 3.65 \text{ ng/ml}$ と著明な増加は認められなかった (表1, 図3). 予定日超過例では前値が $6.38 \pm 1.32 \text{ ng/ml}$ と正常妊娠より幾分低値を示した. peak 値は $9.45 \pm 2.02 \text{ ng/ml}$ は投与後2時間で正常より

図2 Serum levels of unconjugated Estradiol before and after intravenous injection of DHEA-S in patients with Anencephaly



遅れて出現する傾向にあつた. E_2 に比較して正常例, および予定日超過例いずれにおいても DHEA-S 負荷後の増加量は少なかった (表1, 図3). 中毒症例においては前値が $3.79 \pm 2.76 \text{ ng/ml}$, 40週無脳児 (2例) においては平均前値は 2.87 ng/ml といずれの場合も正常妊娠の $1/3$ 以下の低値を示した (表1, 図4).

考 案

DHEA-S 負荷後の尿中, および血中 Estrogen の動態に関しては, 内外を問わず報告例は多い. しかし血中動態の詳細な検討, ことに負荷後

図3 Serum levels of unconjugated Estriol before and after intravenous injection of DHEA-S

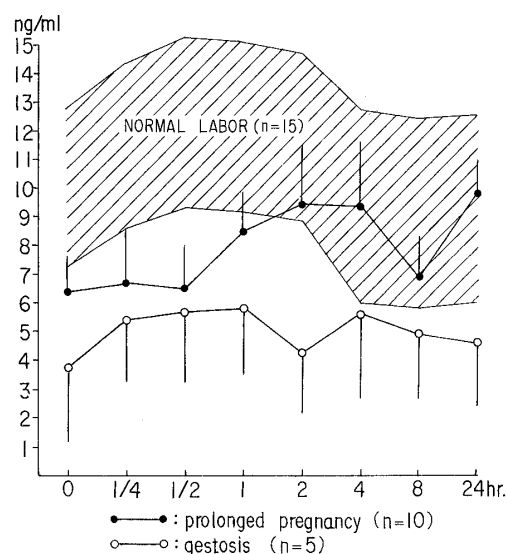
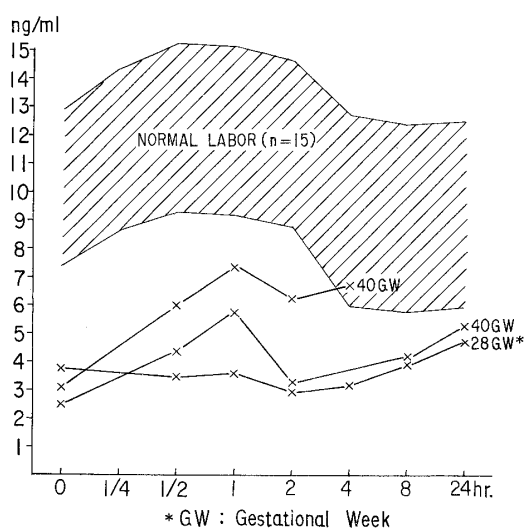


図4 Serum levels of unconjugated Estriol before and after intravenous injection of DHEA-S in patients with Anencephaly



1時間以内の動態に関しては Kunzigら (1974) の発表があるだけで、DHEA-S 負荷後の血中 E_1 値および E_2 値の peak 発現時間に関する報告はない。従つて、DHEA-S 負荷試験を胎盤機能検査として用いる場合の至適採血時間がはつきりしていない。静注後早い時間、たとえば5分ないし30分に腹部緊満感や不規則な陣痛の発現を訴える妊婦を一部に認めることから、すでにこの頃から

母体、および胎児双方の内分泌環境になんらかの変化が生じていると考えられる。また、Lehmannら (1973) の $[4-^{14}C]$ DHEA を基質とし、胎盤のミクロソームを酵素源とする *in vitro* の実験において、5分、15分等の早い incubation time で E_1 および E_2 が合成される事実等から、負荷した DHEA-S の代謝は非常に早いであろうと推測された。従つて、われわれは採血を15分、30分等の早い時間におこなつたのである。 E_2 値に関しては投与後1時間に peak となる中毒症を除いて、正常妊娠、予定日超過例の場合は投与後15分で最高値に達し、少数例ながらわれわれの実験においてこの予測が実証された。さらに無脳児例においても、15分、30分の早い時間に著明な増加が観察されている。Kunzig (1974) は負荷後60分以内に peak が来るとし、また高水 (1975) は60分以降で最高値に達すると報告している。今回のわれわれの正常妊婦の成績からは遅くとも30分以内に peak が発来するものと結論された。投与された DHEA-S から Estradiol への転換は胎盤機能が正常であれば相当早い時間におこなわれるものと考えられる。

E_1 に関しては、無脳児例に認められたように、妊娠週数によつて、DHEA-S 負荷後の反応型の相違が認められた。これは胎盤の aromatizing enzyme などの酵素活性の指標となる蛋白含有量の差と理解され、山下 (1975)、Lehmann とも報告しているように、DHEA-S から Estrogen への転換率は妊娠週数と共に増加するものと思われる。Kunzig (1974) は35週を境界として DHEA-S の転換率に差のあることを報告している。また、重症中毒症例では胎児体重の差、AFDまたはSFDにより、負荷後の反応に相違のあることをわれわれは認めたが、胎児体重と DHEA-S 負荷後の Estrogen の産生量との関係は Wenzel ら (1972) が報告しているようにまだはつきりしていない。

正常妊娠においては、負荷後、血中 E_3 値の有意の変動は観察されず、Kunzigら (1974) の報告と一致した成績であつた。 E_3 に関して特徴的な

ことは正常妊娠群に比して、異常妊娠群の前値が著明に低いことである。無脳児においては、副腎の萎縮による DHEA-S の分泌量の減少のため、また中毒症においては、胎児の肝および副腎での 16α -hydroxylation 能、および胎盤における aromatization 能の低下などのためと理解されよう。

結 論

少数ながら DHEA-S 負荷後の Estrogen 血中動態を検討し、DHEA-S 負荷試験が十分に胎児胎盤機能ことに胎盤機能を反映し、しかも簡単にかつ短時間に結果が得られる検査法であると結論した。すなわち、DHEA-S 負荷前に採血して血中 Estrogen 3分画を測定することにより、胎盤機能と胎児機能の一部を把握でき、負荷後15~30

分での Estradiol の増加量から胎盤の予備力を推定することが可能と思われる。

稿を終るにあたり、御指導をいただいた松田正二教授に深謝します。

文 献

- 牧野拓雄 (1973) : 日内分泌, 49, 627.
高水松夫 (1975) : 日産婦誌, 27, 363.
山下弘子 (1975) : 日産婦誌, 27, 197.
Kunzig, H.J., Geiger, W. and Gwuzdz, P. (1974):
Z. Geburtsh. Perinat., 178, 245.
Lauritzen, Ch. (1967): Acta Endocr., (Kbh.)
Suppl., 119, 188.
Lehmann, W.D., Lauritzen, Ch. and Schumann, R.
(1973): Acta Endocr., 73, 771.
Wenzel, K., Obolensky, W. and Vulliamoz, P. (1972):
Acta Endocri. (Kbh.) Suppl., 159, 79.
(特別掲載 No. 3098 昭51・5・17受付)