

シンポジウム 初期流産管理の基礎

内分泌学的立場よりみた初期流産に関する基礎的検討

関西医科大学産婦人科学教室 (主任: 榎木 勇教授)

余 語 郁 夫

共同研究者

関西医科大学: 芦原 孝三, 木下 道雄, 島岡 昌幸, 中島 徳郎, 堀越 順彦
 京都大学: 麻生 武志, 岡崎 武志, 岡村 均, 宮本 紀男, 本橋 亨
 滋賀医科大学: 青地 秀樹
 愛媛大学: 杉並 洋

I. はじめに

妊娠初期における流産は、産婦人科領域において日頃もつともしばしば遭遇する疾患の一つであり、その病態については実に多岐にわたる問題が提起され考察されてきた。ところが臨床の実際にあたってその原因を確認し得ることは少なく、また、適確な対策にも難渋しているのが現状である。妊娠に際してみられる特異な内分泌環境から推測して、流産発症の因子として内分泌機能の不全、破綻などについても当然考えられるが、その確証を必ずしも持ち合わせているわけではない。

妊娠の維持に卵巣や絨毛の内分泌機能が重要な役割を担っているのであれば、これらの機能を把握することによって妊娠の状態を判断し、さらにはこのような内分泌機能を賦活することが可能となれば切迫流産の管理上極めて合理的と考えられる。また、流産に際して黄体や絨毛の機能を低下させるような要因が存在するならば、これを抑えるような手段を流産の治療に応用することも有用であろう。

そこで、本研究では妊娠初期切迫流産の profile の一端を内分泌学的に捉えるとともに、黄体や絨毛の機能に対して促進的あるいは抑制的に作用する諸要因を探り、切迫流産に対するホルモン療法の意義にも関連した基礎的な検討をおこなった。

II. 研究方法

1) 動物実験: Wistar 系雌ラットを用いた。妊娠7日目から9日目にかけて5回にわたって種々の負荷物質を筋注し、それらの第1回投与直前、最終投与直前(妊娠9日目)および妊娠10日目または妊娠12日目に頸静脈より採血し、血漿に分離したのちホルモン測定まで凍結保存した。最終採血に際して動物は屠殺し、流産の有無を調べ卵巣を摘出した。得られた卵巣はその重量を測り、一部は黄体をとり出し直ちに黄体中のステロイド代謝酵素を測定し、一部は光顕的、電顕的検討のため固定し、残りは凍結保存した。

2) ヒトの黄体および絨毛組織: 医学的あるいは法的適応のもとに得られた妊娠6週から12週までのヒト黄

体あるいは絨毛を *in vitro* の実験に用いた。1時間の preincubation ののち、37°C のもとで2時間の incubation をおこない、20ng/ml の pregnenolone あるいは testosterone を混ぜた Hanks 液を medium とした。medium 中には条件によつて種々の負荷物質を加え、incubation 終了後直ちに凍結してホルモン測定の際まで保存した。

3) 妊婦血清: 妊娠5週から12週までの正常妊婦および切迫流産の症状が初発した患者から採血した。一部の切迫流産患者では入院安静の上ホルモン療法などをおこない、その際に経時的あるいは経日的な採血をおこなった。また、妊娠6~23週の人工妊娠中絶患者から術前および術後数回にわたって経時的経日的採血をおこなった。得られた検体は血清に分離したのち凍結保存しホルモン測定に供した。

4) 負荷物質: 動物実験ならびに黄体や絨毛の *in vitro* 実験には次のような薬剤を負荷物質として用いた。prostaglandin $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$), prostaglandin E_2 (PGE_2), clomiphene citrate (Clomid), hCG, HMG, estradiol benzoate (E_2), progesterone (P), bovine prolactin (PRL), 合成 LH-RH, dibutyl cyclic AMP (dib. cAMP), theophyllin。

5) ホルモン測定: ホルモンの測定はすべて radioimmunoassay によつておこなった。測定したホルモンとしては、hCG, hCS, rLH, rFSH, progesterone (P), 17β -estradiol (E_2), 17α -hydroxyprogesterone (17P), cyclic AMP (cAMP) などが挙げられる。なお、rLH と rFSH の測定は米国 NIAMDD, NIH より提供されたホルモンおよび抗血清を用い、ステロイドホルモンに関しては帝国臓器製薬製の抗血清を用いた。

6) ステロイド産生酵素測定: 一部のラット黄体について次のような酵素を生化学的に定量した。Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH), malic enzyme, 6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGDH), ATP citrate lyase, Δ^5 - 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β HSD), pyruvate kinase, 20α -hydroxysteroid dehydrogenase (20α HSD)。

7) 組織化学：一部のラット卵巣より凍結切片を作製して、 3β HSD, G6PDH などの染色をおこなった。

8) 超微形態学：mince したラット黄体を glutaraldehyde-osmium 二重固定し、型の如く電顕的観察をおこなった。

III. 動物実験

ラットの初期妊娠維持には、黄体機能とともに下垂体機能の関与が大きいことは既に指摘されている。今回の実験もこれら両機能に焦点を合わせて検討をおこなった。

ラットは妊娠7日目、8日目、9日目の3日間にわたり各種条件の注射をおこない、妊娠10日目(Clomid 投与群とその対照では妊娠12日目)に開腹し、胎仔の有無や卵巣の状態などを観察した。

1. 流産の有無などの生物効果(表1～3)

Clomid, $\text{PGF}_2\alpha$, PGE_2 , E_2 の単独投与群では100%に流産所見が認められたが、PやhCG 投与では流産したラットは皆無であった。また hCG 投与群では卵巣重量の著しい増加をきたしたが、Clomid 投与群では逆に対照に比し5%の有意差をもつて減少した。

表1 初期妊娠ラットの妊娠維持に及ぼすホルモン剤などの効果

処置	ラット数	流産	流産率(%)	卵巣重量(mg, 平均±標準偏差)
対照(1) 妊娠10日目	4	0	0	67.2±6.0
対照(2) 妊娠12日目	4	0	0	124.5±53.7
Clomid 1.5 mg×5	6	6	100	65.0±17.4*
$\text{PGF}_2\alpha$ 500 μg ×5	4	4	100	72.5±7.7
PGE_2 500 μg ×5	6	6	100	67.7±8.0
Estradiol benz. 10 μg ×5	9	9	100	73.7±10.2
Progesterone 1 mg×5	5	0	0	64.0±5.0
hCG 100 IU×5	7	0	0	155.8±51.2**

* 対照(2)に対して $P < 0.05$

** 対照(1)に対して $P < 0.01$

表2 $\text{PGF}_2\alpha$ による流産に対するホルモン剤の効果

処置	投与量	ラット数	流産	流産率(%)	卵巣重量(mg, 平均±標準偏差)
$\text{PGE}_2\alpha$	500 μg ×5	4	4	100	72.5±7.7
+hCG	100 IU×5	9	4	44	流(+) 136.5±34.2 流(-) 115.0±17.2
+LH-RH	10 μg ×5	10	9	90	流(+) 74.1±14.0 流(-) 62.0
+PRL	1 mg×5	3	3	100	62.0±2.6
+progesterone	1 mg×5	7	0	0	67.8±12.7

表3 Clomidによる流産に対するホルモン剤の効果

処置	投与量	ラット数	流産	流産率(%)	卵巣重量(mg, 平均±標準偏差)
Clomid	1.5 mg×5	6	6	100	65.0±17.4
+hCG	100 IU×5	8	2	15	流(+) 213.5±9.1 流(-) 230.3±43.2
+LH-RH	10 μg ×5	8	6	75	流(+) 66.1±12.5 流(-) 107.0±4.2*
+PRL	1 mg×5	4	4	100	62.7±7.5
+progesterone	1 mg×5	6	5	86	流(+) 54.0±7.4 流(-) 49.0

* $P < 0.01$

$\text{PGF}_2\alpha$ 投与群では、P 1mg/回の同時投与によつて流産は100%阻止されたが、hCG 100IU/回および LH-RH もある程度の流産阻止効果をもつようであった。 PGE_2 群もほぼ $\text{PGF}_2\alpha$ 群と同様であったが、後者と異なり hCG 同時投与によつて流産が100%阻止された。なおこの際、卵巣重量が hCG 単独投与例同様に増加した。一方、hCG 100IU/回投与によつて Clomid による流産は最も効果的に阻止されたが、LH-RH 投与および P 投与などにも若干の阻止効果が認められた。

以上の如く、PG による流産の阻止にはPが最も強く作用したが、Clomid による流産を阻止するためには hCG が最も効果的であり、PG と Clomid とによつて流産の発症機構に相異のあることが示唆された。なお、薬剤投与の方法や量の問題についてはさらに検討を進める必要がある。

2. 黄体中ステロイド産生諸酵素(表4)

流産をみた $\text{PGF}_2\alpha$ 投与群では 20α HSD および G6PDH が対照と較べて増加したが、 3β HSD は減少し、自然に luteolysis をきたす産褥黄体の酵素の変動と類似の所見を呈した。

しかしながら、同じように流産をみた Clomid 投与群では 3β HSD や 20α HSD には著変なく、G6PDH と Malic enzyme が減少し、 E_2 投与群での推移と極似している。

すなわち、流産したラット黄体には、 $\text{PGF}_2\alpha$ 投与の場合の如く、完全な luteolysis の所見を呈するものと、Clomid 投与群のように極く初期の段階の luteolysis あるいは luteolysis の所見はないと思われるものとが存在することが明らかとなった。

3. 酵素組織化学的および電顕的観察(写真1～2)

以上のことは、卵巣の組織学的検討によつても裏付けることができた。すなわち、 $\text{PGF}_2\alpha$ 投与の場合には、組織化学的に 20α HSD 活性が強く認められ、微細構造上(写真1)も脂肪滴の蓄積や滑面小胞体の減少という典型的な luteolysis の所見が認められた。

これに対して、Clomid 投与群では 20α HSD 活性は弱く、sudan III 染色は対照と差異はなく、電顕的(写真2)にも microbody 様の模様構造が認められた以外に luteolysis に特徴的な脂肪滴の蓄積や滑面小胞体の減少といった所見はみられなかった。

表4 妊娠ラット黄体におけるステロイド産生諸酵素活性

		Control	PGF ₂ α (500 μ g $\times$ 4)	Aminoglu- tethimide (20 mg $\times$ 5)	Clomid (1.5 mg $\times$ 5)	Estradiol (50 γ $\times$ 5)	1 day post partum
No. of Rats		8	2	3	15	3	6
Weight of Corpora Lutea		1.99 $\pm$ 0.56	—	—	1.46 $\pm$ 0.29	1.24 $\pm$ 0.14	3.79 $\pm$ 0.49
Effect on Pregnancy		intact	aborted	aborted	aborted	aborted	—
Enzyme Activities (mU/mg protein)	G6PDH	298 $\pm$ 32	419 $\pm$ 10	348 $\pm$ 13	197 $\pm$ 31	351 $\pm$ 45	517 $\pm$ 28
	Malic enzyme	413 $\pm$ 136	100 $\pm$ 4	183 $\pm$ 47	280 $\pm$ 93	298 $\pm$ 35	1122 $\pm$ 25
	6PGDH	85.5 $\pm$ 3.6	—	—	92.2 $\pm$ 18.5	—	80.1 $\pm$ 1.4
	ATP citrate lyase	11.3 $\pm$ 2.1	—	—	8.2 $\pm$ 1.5	—	↓
	3 β -HSD	35.2 $\pm$ 8.6	19.5 $\pm$ 0.5	15.3 $\pm$ 3.6	32.2 $\pm$ 8.4	31.9 $\pm$ 6.2	19.9 $\pm$ 3.8
	Pyruvate kinase	1206 $\pm$ 168	—	—	1486 $\pm$ 209	—	1043 $\pm$ 310
	20 α -HSD	0	22.5 $\pm$ 0.5	17.2 $\pm$ 1.6	0 (10) 2.7 $\pm$ 0.8 (4) 11.2 (1)	2.4 29.2 3.0	46.1 $\pm$ 9.0

写真 1

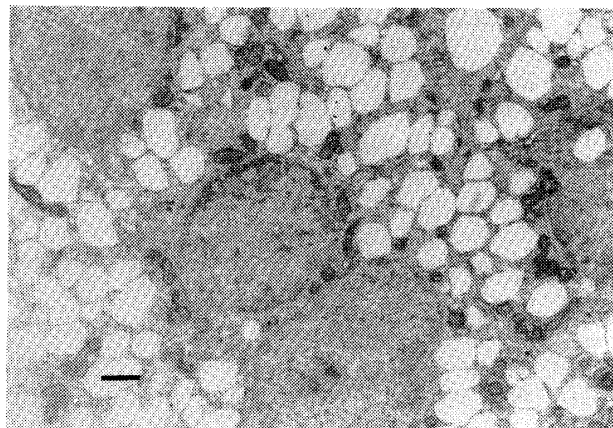
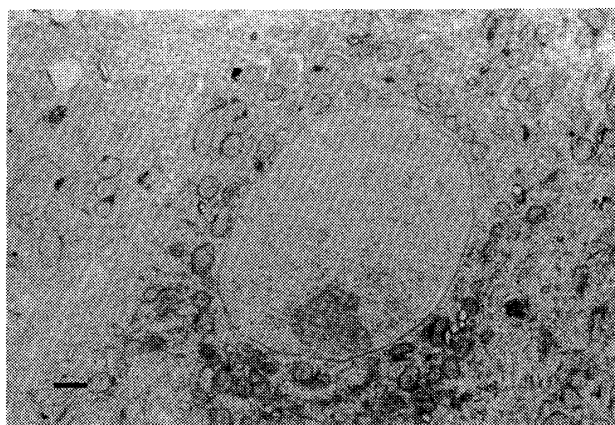


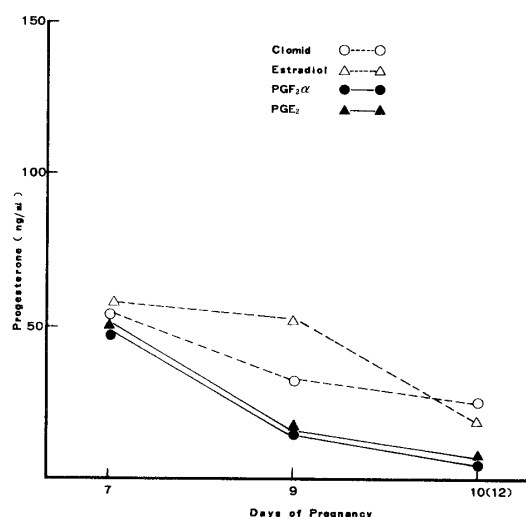
写真 2



4. 末梢血中ホルモンの変動

1) P (図1)

PGF₂ α や PGE₂ 投与群では、投与開始2日目の妊娠9日目に既に有意の減少がみられた。しかしながら、E₂

図1 Clomid, Estradiol, PGF₂ α , PGE₂ 投与時における Progesterone の推移

および Clomid 投与の場合にはこのような P の速やかな減少は認められず、投与終了の翌日あるいは3日後に初めて投与前と較べて有意に減少した。

2) E₂ (図2)

Clomid および E₂ 投与群と PGF₂ α および PGE₂ 投与群との間には P 以上に際立つたパターンの相異が認められた。すなわち、前者では投与期間中血中の E₂ が増加し (Clomid 群では $p < 0.05$)、その後は漸減したのに対し、PG 群では投与期間中に既に急激な減少が認められた。

3) LH および FSH (図3—4)

Clomid 投与群の FSH にのみ一過性の有意の増加が認められた。

以上の成績から、流産に至る内分泌推移が Clomid による場合と PG による場合とは異なることが明らかとなり、前者では中枢を介した黄体への間接的な作用も推測される。

図2 Clomid, Estradiol, $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 投与時における Estradiol の推移

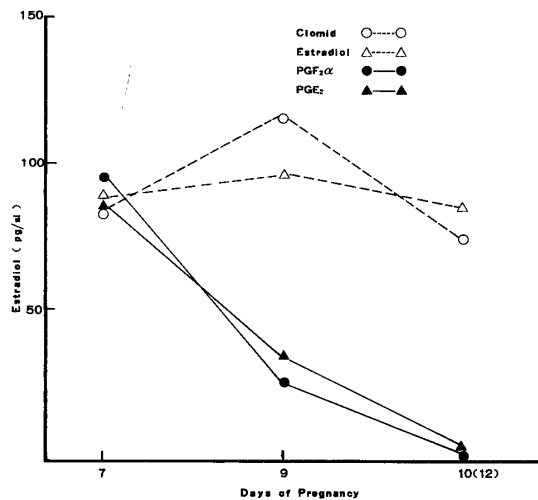


図3 Clomid, Estradiol, $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 投与時における LH の推移

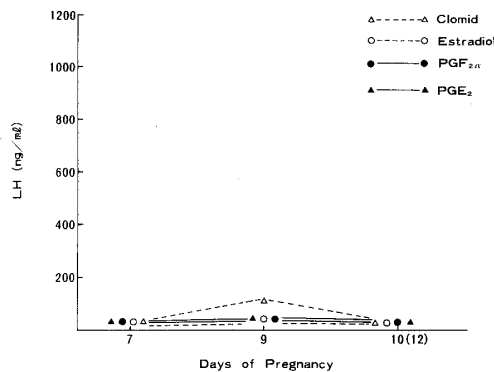
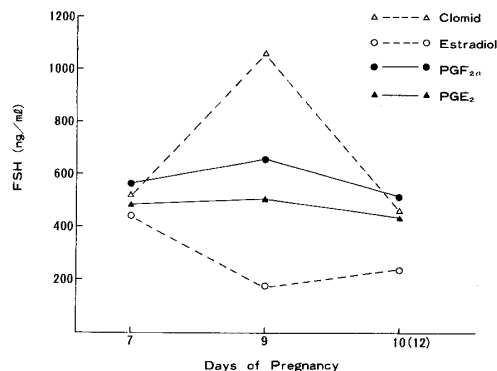


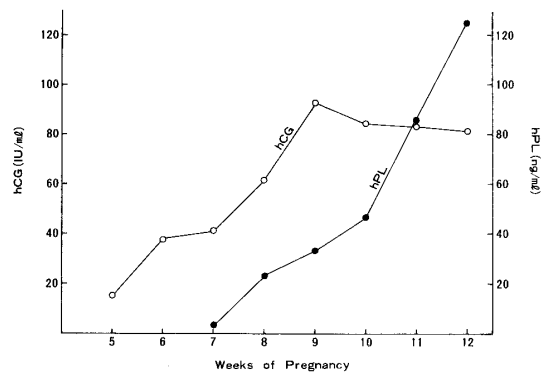
図4 Clomid, Estradiol, $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 投与時における FSH の推移



IV. ヒト妊娠の内分泌動態

ヒトの妊娠、とくに妊娠初期における内分泌動態を把握するとともに、妊娠中絶に際してみられる血中諸種ホ

図5 正常妊娠初期における血中 hCG および hPL の動態



ルモンの消退についての検討をおこなった。

1. 正常妊娠初期

まず正常妊娠初期、すなわち妊娠5週から12週までの血中蛋白ホルモンおよびステロイドホルモンの週別の推移をみる。これらの成績は各週3～12名の検体の平均値をプロットしたものである。

1) hCG および hPL (図5)

hCG は妊娠5週から9週にかけて 15 IU/ml から 93 IU/ml とほぼ一様に上昇し、その後は妊娠12週まで漸減している。

これに対し、hPL は妊娠7週頃から検出される例が現われて、その後は増加の一途をたどるが、とくに妊娠10週頃からの上昇が著しい。

2) P, E_2 および 17P (図6)

P は妊娠5週から6週にかけて減少し、8週までは横ばいを続けているが、妊娠9、10週にかけて急激に増加し、その後は妊娠12週まで高値横ばいの状態であつた。

E_2 については、Pのような妊娠5週から6週にかけての減少は認められないで、むしろこの期間から妊娠8週にかけて漸増または横ばいの動きがみられた。ところが妊娠9週からは急激な増加をきたし、この傾向が妊娠

図6 正常妊娠初期における血中ステロイドホルモンの動態

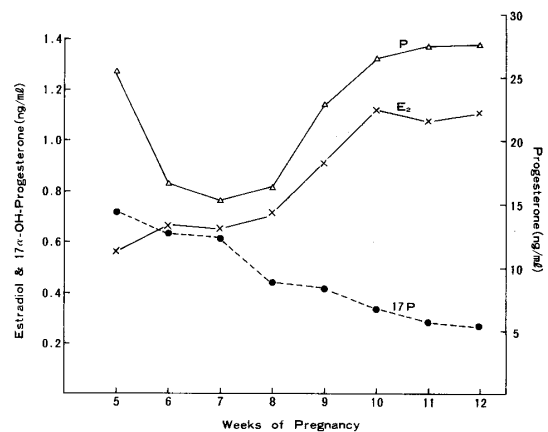


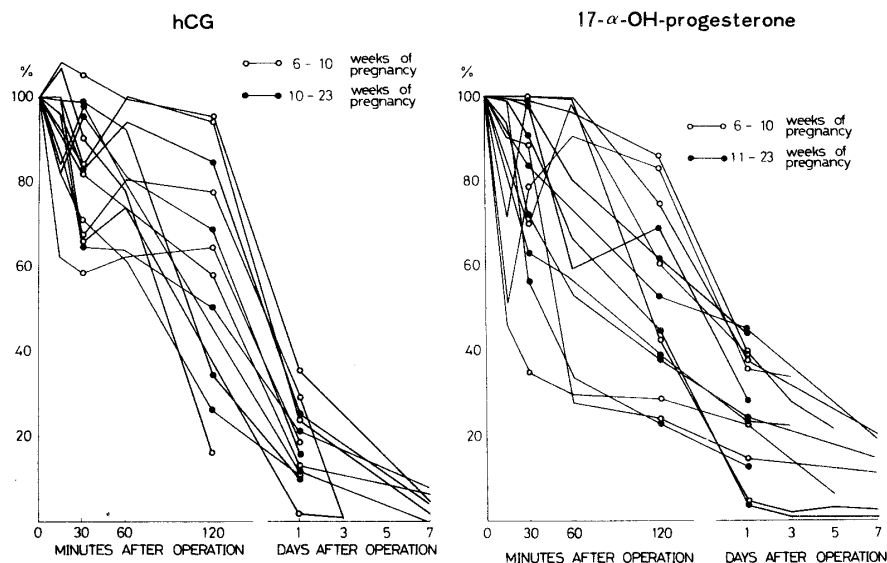
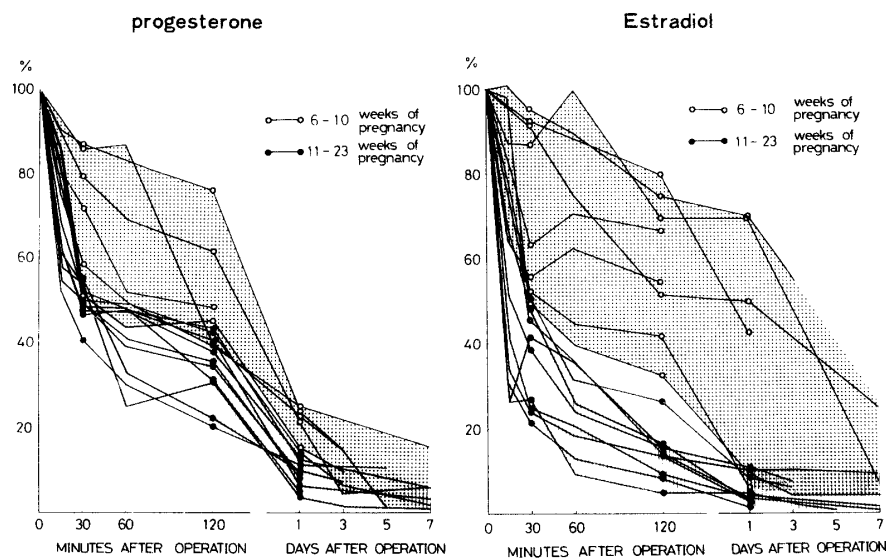
図7 妊娠中絶後における血中 hCG と 17- α -OH-progesterone の消退

図8 妊娠中絶後における血中 progesterone と estradiol の消退



10週まで続くが、その後はP同様に高値横ばい状態に移行した。

また、17Pは妊娠5週から12週にかけて一様に減少しているようであった。

以上の如きホルモンの推移から、妊娠9週頃から絨毛の内分泌機能が一段と活動的になり、それまで妊娠黄体の有していた大きな地位は絨毛に代わることが示唆された。

2. 妊娠初期人工妊娠中絶群 (図7—8)

妊娠6週から23週までの人工妊娠中絶例について経時的あるいは経日的に採血し、hCGおよびステロイドホルモンの消退様式について観察してみた。

hCGは術後2時間では術前値に較べて漸減しているに過ぎないが、24時間後には術前の数%から40%に激減

した。このようなhCGの推移は中絶時の妊娠時期によつて相異が認められなかった。

17Pについてもその消退には妊娠の時期による違いはなかったが、hCGよりは短時間に減少する傾向が認められた。

Pは全体として術後2時間に比較的強い勾配で減少したが、妊娠の時期によつてその消退パターンが異なつた。すなわち、妊娠11週以降の症例では妊娠10週以前の症例におけるよりPが速やかに減少した。

同様の妊娠時期によるホルモンの消退の相異はE₂の場合にも認められ、やはり妊娠週数の多い11週以降が妊娠時期の若い妊娠10週以前よりE₂は速やかに減少したが、この傾向はPの場合よりも一層著明であつた。

hCG、17P、PおよびE₂の産生分泌部位については、

hCG は絨毛, 17Pは主として 黄体といわれているが, P と E_2 は共に絨毛と黄体の両者が関与している. これと上述の妊娠中絶後のホルモンの消退の経過とを併せて考案するに, 単一の部位から産生されている hCG と 17P は妊娠時期の如何にかかわらず同じような減少を示すが, P や E_2 の如く絨毛と黄体という 2 箇所の産生部位をもつものでは妊娠中絶時の妊娠時期によつてそれらの消退する速さが異なる.

すなわち, 妊娠黄体の機能が活発と予想されている妊娠10週以前の極く初期の妊娠では, 黄体におけるステロイドの産生分泌が絨毛以上に大きな役割を占めているため, 絨毛が排除されたのちも黄体からのステロイド分泌が続いている. これに対して, 妊娠11週以降の場合では, 黄体に代つて絨毛がホルモン機能の主要な地位を占めるようになるため, 絨毛の排除とともに速やかに血中のホルモンが消退するといえる.

V. ヒト妊娠初期黄体を用いた *in vitro* 実験

前項でとくに妊娠の極く初期において内分泌学的に大きな意義をもつことが明らかとなつた妊娠黄体機能に関しての認識を深めるためにヒト妊娠黄体の short time incubation 実験を企てた.

1 時間の preincubation の後, Hanks 液のみの medium を対照として, これに hCG や $PGF_{2\alpha}$ を添加した場合の medium 中の P や E_2 の推移をみてみた. 採取された 黄体によつてあるいは加えられた薬剤の種類や量の違いによつて黄体の反応態度は異なつたが, 2 時間 incubation で殆んどの例において対照と較べて P や E_2 が増加した.

1. 用量反応関係 (図9)

HMG や $PGF_{2\alpha}$ を負荷した場合にはそれらの 1 IU あるいは 1ng で P は反応の maximum に達し, その後は殆んど plateau に推移したが, hCG や PGE_2 では 1,000IU あるいは 1,000ng 負荷によつてもなお P は増加する傾向がみられた. ところが Clomid ではその負荷量が増すとともに P は減少する傾向がみられ, とくに 10 mg 投与では激減した.

E_2 の分泌についても P の場合とほぼ類似していたが, Clomid 1mg 負荷で若干の E_2 の増加がみられたのが注目される.

このように, *in vitro* でヒト妊娠黄体に対して hCG, HMG, $PGF_{2\alpha}$ および PGE_2 を負荷すると luteotropic に作用するが, Clomid は逆に luteolytic の作用が強いことが明らかとなつた.

2. hCG と $PGF_{2\alpha}$ の作用機序

1) Adenylate cyclase-cAMP 系 (図10)

ヒト妊娠初期黄体の short time incubation 実験において, 黄体のステロイド合成分泌能は hCG および $PGF_{2\alpha}$ の負荷によつて亢進し, dib. cAMP によつても同様に亢進して, それらの分泌パターンは類似したものであつた. ところが hCG あるいは $PGF_{2\alpha}$ にさらに theophyllin を 10mM 添加した群では, hCG あるいは $PGF_{2\alpha}$ 単独負荷群と比較してそれらの反応が増強した.

しかしながら, hCG 負荷によつて黄体中の cAMP 濃度は上昇し, hCG+theophyllin 負荷ではその上昇がさら

図9(A) 妊娠黄体の progesterone 分泌 (T.N.)

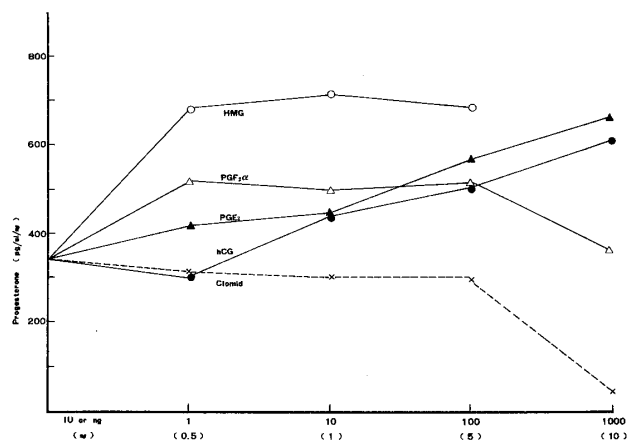


図9(B) 妊娠黄体の estradiol 分泌 (T.N.)

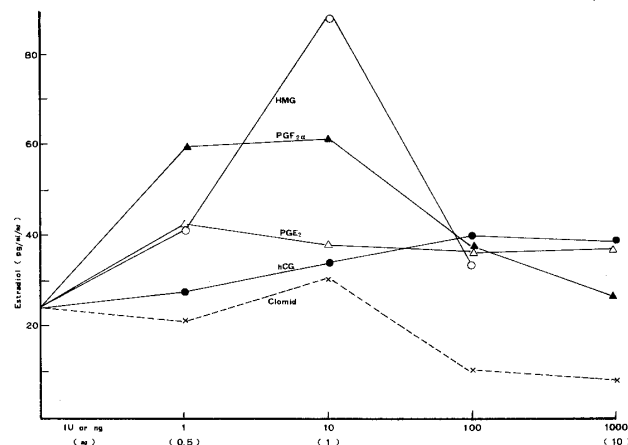
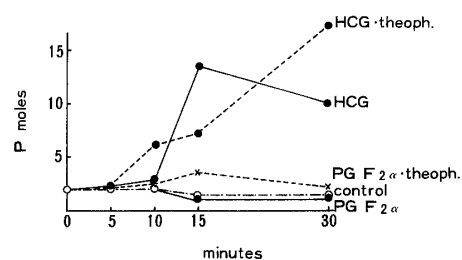


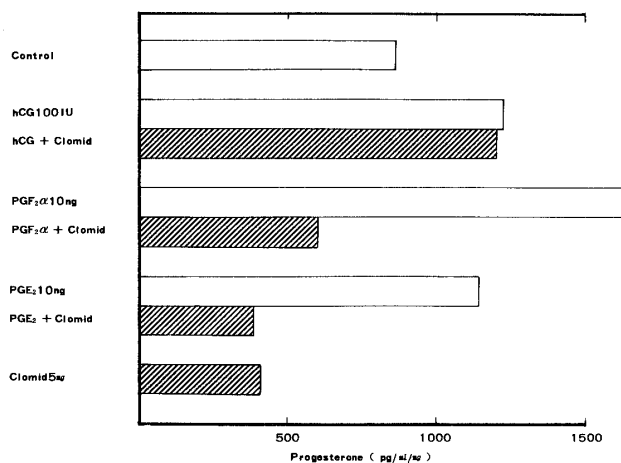
図10 hCG および $PGF_{2\alpha}$ の黄体組織 cyclic AMP に及ぼす効果



に著明となつた. これに対して, $PGF_{2\alpha}$ 負荷では細胞中の cAMP 濃度の上昇は認められず, $PGF_{2\alpha}$ +theophyllin 負荷においても cAMP のごく軽度の上昇が認められたに過ぎなかつた.

以上の成績から, hCG はヒト妊娠初期黄体の steroidogenesis に対して促進的に作用するが, その際, adenylate cyclase-cAMP 系を介してその作用が発現することが推察された. ところが, $PGF_{2\alpha}$ は Steroidogenesis に関しては hCG の場合と同様に促進的に作用するものの, そ

図11 妊娠黄体 progesterone 分泌に及ぼす Clomid の効果 (H.S.)



の作用機序は adenylate cyclase-cAMP を介するものではなくて何か別の経路を介する可能性が示唆された。

2) Clomid の作用との関連 (図11)

hCG+Clomid 群で incubation medium 中の P は hCG 単独負荷群同様に増加したが、PGF₂α+Clomid 群および PGE₂+Clomid 群では P の上昇が認められなかった。このような成績は E₂ の測定によってもみられた。

以上の結果からも、ヒト妊娠初期黄体のステロイド合成分泌を亢進する hCG と PGF₂α とはそれらの黄体に対する作用機序が異なることが示唆された。

VI. ヒト妊娠初期絨毛を用いた in vitro 実験 (図12)

妊卵の着床から数日を経て、すなわち排卵が予想される時期から10日前後して既に hCG が血中に検出されるようになり、絨毛機能の活動が此の頃からあらわれてくることが推察されるが、とくに妊娠8～9週を期して絨毛が妊娠時の内分泌機能の主役となることは既に述べた通りである。このような絨毛の機能を in vitro で知るために、黄体の場合と同様な short time incubation を試みた。

今回の実験はまだ少数例に過ぎず結論を出すにはさらに厳密な検討が必要とされるが、若干の示唆に富む興味深い知見を得たので報告する。

まず妊娠9週の絨毛を testosterone 20ng/ml 含有 Hanks 液で1時間の preincubation に引き続いて2時間 incubation した際の medium 中の P は、PGF₂α、PGE₂ および hCG のいずれによっても明らかな変動はみられなかった。ところが E₂ は hCG 1,000 IU/ml および PGF₂αによつて増加しており、この場合の aromatization の亢進が示唆された。

一方、蛋白ホルモンについては、hCG には変化が認められなかったが、hPL が hCG や PGF₂α の負荷によつて増加した。

同様の検討を妊娠12週の絨毛を用いて20ng/ml pregnenolone 含有 Hanks 液でおこなったところ、hCG および PGF₂α 負荷によつて P と E₂ とが上昇し、さらには hPL

図12(A) 絨毛の progesterone, estradiol 分泌 (妊娠9週 T.N.)

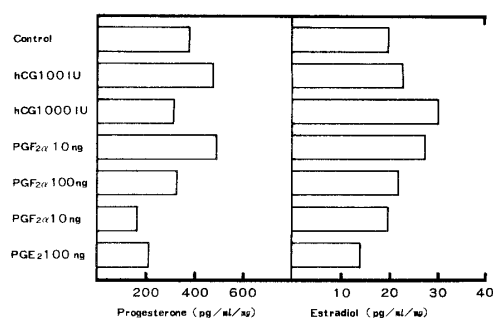
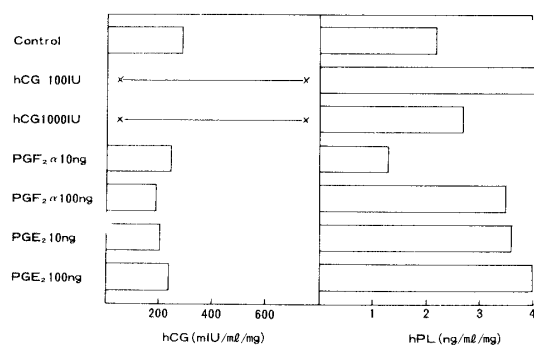


図12(B) 絨毛の hCG, hPL 分泌 (妊娠9週 T.N.)



の上昇も認めることができた。

これらに類した成績はその他2回の実験でも認められており、絨毛組織内において hCG, hPL およびステロイドホルモンが相互に調節をおこなっていること、すなわち絨毛の内分泌機能の self regulation 機構が推測された。

VII. 切迫流産の内分泌動態

ヒト妊娠初期において黄体あるいは絨毛が実に多彩な機能的推移を示し、各ホルモンがそれぞれに興味ある作用機序を呈することを推測したが、臨床の実際においてヒト切迫流産の際にみられる内分泌環境の変動について検討をおこなった。

1. 切迫流産発症時のホルモンレベルと予後との関係

子宮出血を主とする切迫流産徴候をきたした患者の、初診来院時における血中ホルモン値を妊娠同時期の正常値と比較した。なお図中、○は予後良好例、●は予後不良例を示す。

1) hCG と hPL (図13)

hCG は切迫流産の予後不良例では妊娠の各時期で $p < 0.05$ から $p < 0.1$ でもつて有意に低値であつた。しかしながら、hPL については妊娠9週以降において予後不良例が正常値下限を示したに過ぎなかった。

2) P, E₂ および 17P (図14)

P と E₂ は予後不良例について妊娠の各時期で有意の低値がみられたが、17P はいずれの時期においても有意差が認められなかった。

以上の成績によつて、切迫流産発症時のホルモンレベルを知ることによつてある程度その予後が予想される可

図13(A) 切迫流産発症時の hCG

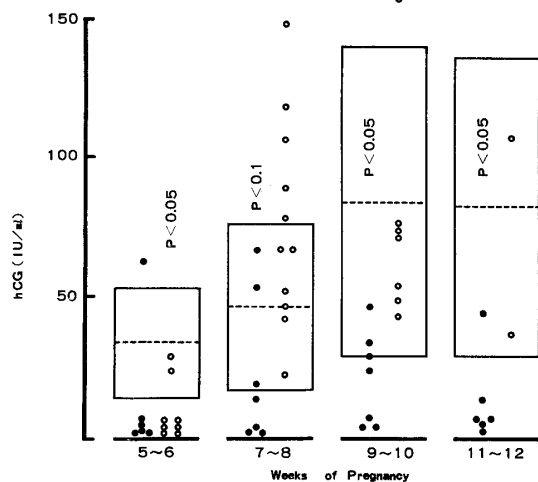


図14(A) 切迫流産発症時の progesterone

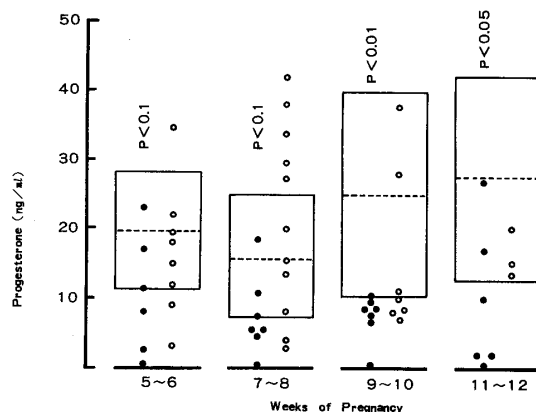


図13(B) 切迫流産発症時の hPL

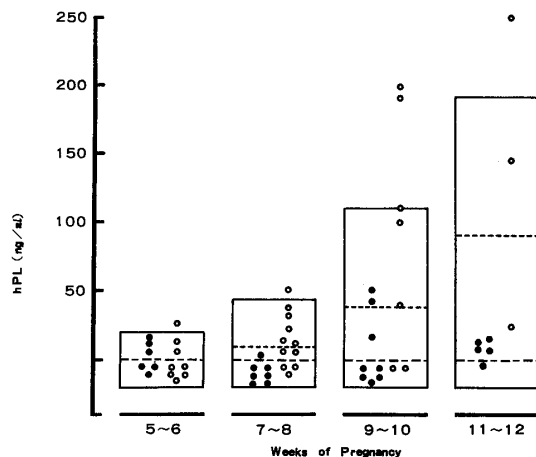
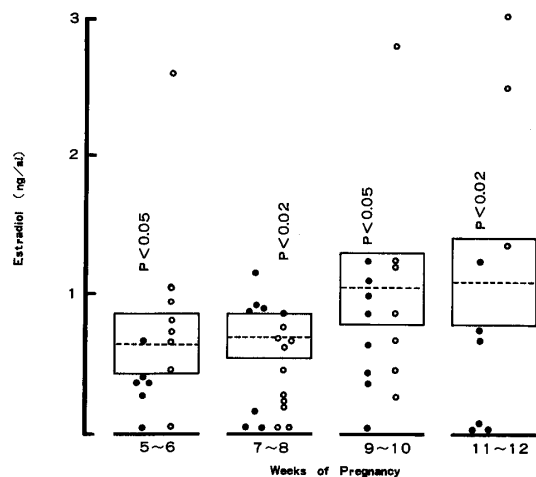


図14(B) 切迫流産発症時の estradiol



能性が示唆されたが、これはとくに妊娠9週以降において一層確実である。

2. hCG 10,000IU あるいは P 100mg 投与切迫流産患者の血中ホルモンの経時的推移

1) 血中 hCG (図15)

hCG 10,000IU 筋注によつて、血中 hCG は注射2～4時間後に明らかに下降するが、予後良好例ではその1～2日後に再び元のレベルかそれ以上に上昇した。

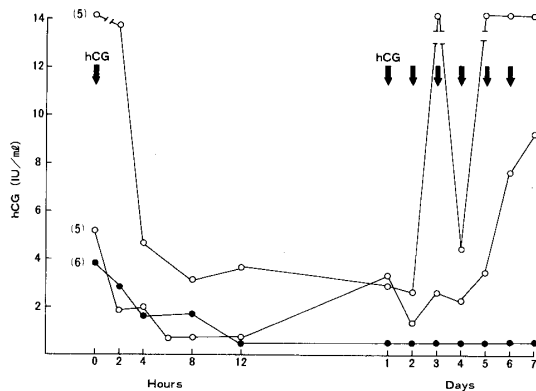
2) 血中 hPL (図16)

妊娠の極く初期の hPL 低値症例のみで明確には結論付けることはできないが、全体として低レベル範囲内で、hCG 投与後短期間の hPL の上昇を示す例が多くみられた。このことは、絨毛の *in vitro* 実験でみられた hCG 負荷によつて hPL が増加した成績と併せて考えると興味深い。

3) 血中 P (図17)

元来正常レベルにあつた例では一過性に P の減少がみられ、低値にあつて予後良好な例では上昇がみられたが、症例が少ないので結論できない。また、 E_2 の変動

図15 hCG 10,000IU 筋注切迫流産患者の血中 hCG の推移



は殆んどなかった。

一方、P 100mg 筋注による血中ホルモンへの影響は殆んど認められなかった。

3. 妊娠初期切迫流産予後不良例の経日的血中ホルモ

図16 hCG 10,000IU 筋注切迫流産患者の血中hPLの推移

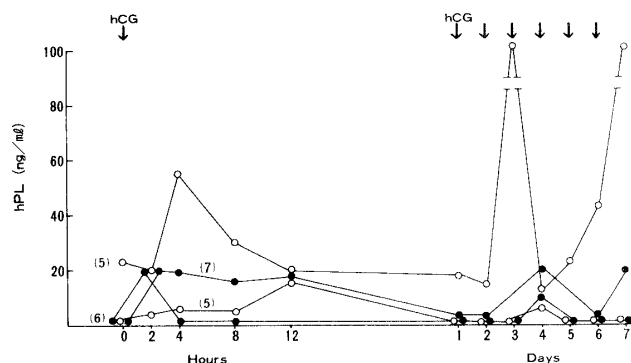


図17 hCG (10,000 IU/日) 投与時における血中Progesteroneの推移

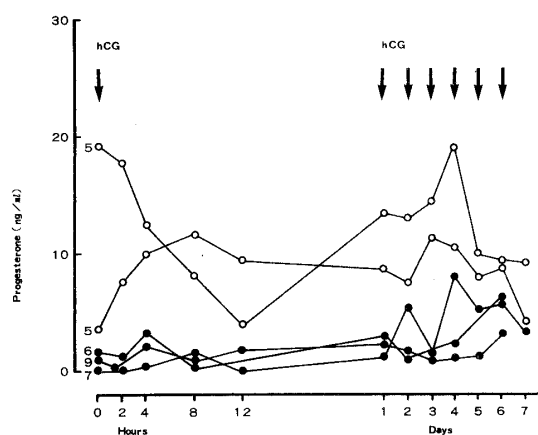
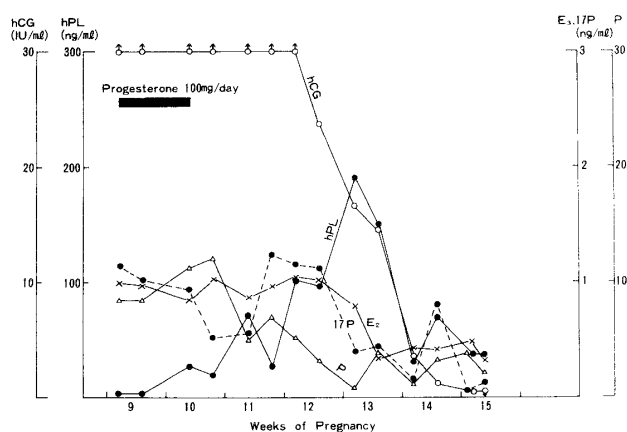


図18 切迫流産症例の血中ホルモン動態 (流産I.M.)



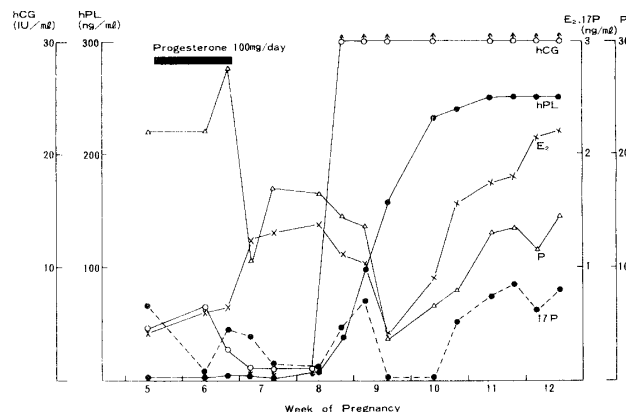
ン推移 (図18)

3つの型式が認められた。

第1は最も多い経過で、切迫流産発症時から各ホルモン値が低レベルを続けた。

第2は図18に示したような、発症時から長期間にわた

図19 切迫流産症例の血中ホルモン動態 (妊娠継続 K.M.)



つてPおよびE₂の低値が続いたにもかかわらずhCGのみが正常レベルであつた型である。hCGは時期が進み流産が進行すれば当然下降してくる。

第3は切迫流産発症後しばらくの間、血中ホルモンはすべて正常のレベルが保たれていたが、E₂およびPがまず減少を始め、次いでhPL、hCGの順に下降してきた型である。

4. 妊娠初期切迫流産予後良好例の経日的血中ホルモン推移 (図19)

妊娠5週で発症をみた際には、血中hCGは比較的低値であつたが、妊娠8週以降には著しく上昇し、血中E₂やPも妊娠10週頃から明らかな増加がみられた。

このように切迫流産においては、妊娠8週頃にhCGが、次いで妊娠10週頃にE₂とPの明らかな上昇が認められないものでは、それまでのホルモンの推移の如何を問わず予後が悪いことが明らかとなつた。ここで指摘した妊娠8ないし10週の時期は、丁度黄体から主役を交代した絨毛の活動期に一致している。

VIII. 総括

妊娠初期ラットの動物実験、ヒト妊娠初期黄体および絨毛のin vitro実験、妊娠初期正常妊婦および切迫流産患者の内分泌動態を主とした研究に基づいて、次のような総括をおこないたい。

1. 妊娠初期における内分泌環境は多彩でしかも変化に富む。

2. 単に内分泌学的立場からみても、妊娠初期における流産の病態は多岐にわたる。

3. 妊娠初期に加えられたホルモンの負荷はその生体が本来備えている内分泌環境の如何によつてある程度の影響を生体に与え得る。

4. 内分泌学的に妊娠8ないし10週の意義が大きいことを指摘するとともに、妊娠初期における綿密な観察による内分泌環境の適確な把握は、積極的なまたprospectiveな流産に対する対策と結びつくことを強調したい。

謝辞

本研究を第29回日本産科婦人科学会学術講演会シンポジウムにおいて発表する機会を与えられました岩井正二

前会長，九嶋勝司現会長ならびに会員各位，座長の労をとられた鈴木雅洲教授に深く感謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり御指導，御鞭撻をいただいた関西医科大学産婦人科学教室榎木 勇教授，京都大学医学部婦人科学産科学教室西村敏雄教授に対して深甚なる謝意を表しますとともに，本研究のために深い御理解と御助力をいただいた愛媛大学医学部産婦人科学教室中嶋晃教授，滋賀医科大学産婦人科学教室吉田吉信教授に厚く感謝の意を捧げます。

さらに共同研究者各位の献身的な努力と熱意に敬意と感謝の意を表するとともに，教室員各位の絶大なる御協力に対して衷心より御礼申し上げます。

なお本研究を行うに当り，実験助手岡嶋美知子，亀井清美，土屋百子，山田敬子の諸嬢の献身的な御助力を得たことを附し，ここに心から感謝の意を捧げます。

最後に，物心両面にわたり多大の御支援を頂いた大阪産婦人科医会，関西医科大学産婦人科学教室同門会，京都大学医学部婦人科学産科学教室恩知会の各位に深く感謝申し上げます。また，本研究の一部は文部省科学研究費によつてなされたものであります。

文 献

岡村 均，杉並 洋，余語郁夫：In vitro ヒト黄体機能検索法の超微形態学的検討。日産婦誌，27：575，1975。

岡崎武志，岡村 均，余語郁夫：初期妊娠ラットに

対する aminoglutethimide の効果。日産婦誌，27：569，1975。

岡崎武志，岡村 均，本橋 亨，余語郁夫：妊娠前半期ラットに対する clomiphene citrate の効果。日産婦誌，27：981，1975。

杉並 洋，正岡 尚，村田匡好，余語郁夫：ヒト妊娠初期黄体のステロイド合成能に及ぼす human chorionic gonadotropin および prostaglandin $F_{2\alpha}$ の作用，ならびにそれらの作用機序に関する研究。日産婦誌，28：793，1976。

Okazaki, T., Okamura, H., Motohashi, T., Morikawa, H., Yogo, I. and Nishimura, T.: An Enzymologic Study of Corpora Lutea in Early Pregnant Rats Treated with Abortifacient Agents. Fertil. Steril., 27: 980, 1976.

Okazaki, T., Okamura, H., Aochi, H. and Yogo, I.: The Effects of LH-RH on Luteolysis by Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ in Early Pregnant Rats, Biological and Clinical Aspects of Reproduction. edited by Ebling, F.J.G. and Henderson, I.W., p. 308. 1976.

Suginami, H., Okamura, H. and Yogo, I.: In Vitro Steroidogenesis by Human Corpora Lutea of Pregnancy. Obst. Gynecol., 47: 177, 1976.

Yogo, I.: Biological Properties of Human Chorionic Gonadotropin. Endocr. Jap., 16: 215, 1969.