

無脳児妊娠における性ステロイドホルモン分泌機構の検討

金沢医科大学産科婦人科学教室

杉 浦 幸 一 加 藤 俊 明
矢 吹 朗 彦 桑 原 惣 隆

Studies on the Sex Steroid Hormones Synthesis in Anencephalic Feto Placental Unit

Koichi SUGIURA, Toshiaki KATO, Yoshihiko YABUKI and Soryu KUWABARA

Department of Obstetrics and Gynecology Kanazawa Medical University, Ishikawa

概要 無脳児妊娠の胎児胎盤系における性ステロイドホルモン（性ホと略す）生合成機構を検討する目的で、6例の無脳児妊娠を対象に、母体血中および児の臍静脈血中 Progesterone (P), Estrone (E_1), Estradiol (E_2), Estriol (E_3) を Radioimmunoassay (RIA) にて測定した。同時に児の病理解剖を行い、特に副腎皮質に関して検討を加えた。さらに本症妊婦1例に dehydroepiandrosterone sulphate (DHA-S) 負荷試験を行った。これらの結果、以下の成績が得られた。

- 1) 無脳児妊娠母体血中P値は正常値であつたが、Estrogen値は低下傾向を認めた。しかし全症例で極端な低値を示したのは E_3 値のみであり、 E_1 および E_2 値は症例による変動が大きく、正常値に近い値を示した症例もあつた。
- 2) 無脳児臍静脈血中P値は正常値、 E_1 , E_2 および E_3 値は全症例で低値を示した。
- 3) 無脳児妊娠母体に対して DHA-S を負荷した結果、 E_1 および E_2 値の著しい増加率に比べ、 E_3 値の増加率は小さく、P値の変動は認めなかつた。
- 4) 無脳児の解剖所見を検討した結果、特に副腎皮質の fetal cortex の萎縮の程度に個体差があることに注目し、その占有率を容積比で表現すると2.2~29.8%となり、非常にばらつきがあるが、妊娠週数、性などが共通した症例では、これらの値と母体血中 E_1 および E_2 値の間に正の相関を認めた。しかし E_3 は fetal cortex の割合とはまったく無関係に、全症例で著しく低下していた。

これらの結果より、本症における Estrogen 分泌機構の異常を考察すると、胎児副腎の fetal cortex の萎縮による DHA 産生の低下は、その程度に応じて主に E_1 および E_2 の産生に影響を与え、従つてこれらの値には個体差があるが、さらに胎児肝あるいは副腎における 16α -hydroxylation 能の低下が共通に存在することにより、常に E_3 産生が極端に低下することが示唆された。

Synopsis In pregnancy of anencephaly, maternal and fetal cord blood levels of Progesterone (P), Estrone (E_1), Estradiol (E_2) and Estriol (E_3) were measured by radioimmunoassay. Postmortem examination with special reference to the fetal cortex in adrenal was performed in 5 cases of anencephaly. Dehydroepiandrosterone (DHA-S) loading test was applied for one case.

1. P. levels in the maternal blood showed normal value. Estrogen levels, especially E_3 was extremely low in all cases, but both E_1 and E_2 varied from low levels to normal one.
2. P. levels in the cord blood was normal while E_1 , E_2 and E_3 low.
3. Following load test of DHA-S marked increase of E_1 and E_2 , slight one of E_3 and no change of P were observed.
4. Reduced fetal cortex were variable from 2.2 to 27.8% in volume. It was found that these changes were correlated with maternal E_1 and E_2 levels under the same conditions of gestational age and fetal sex difference.

In the anencephalic pregnancy, abnormal producing pattern of estrogen may be attributed to the low synthesis of DHA due to the reduced fetal cortex and to dysfunctional 16α -hydroxylation process in the liver or adrenals.

緒 言

妊娠中における性ホ, 特に Estrogen に関しては胎児胎盤系ならびに母体胎盤系の概念が導入されて以来, 数多くの研究が行われ, その代謝動態は次第に解明されつつある現状である. その経緯の中で, 無脳児妊娠における特異的 Estrogen 動態に関して, Frandsen et al. 1961⁶⁾, 1963⁷⁾, Bolté et al. 1964⁵⁾, Michie E.A. 1966⁹⁾, 小林ら1967⁸⁾, 中山ら1967²⁾¹⁰⁾は数多くの貴重な情報を報告してきた.

最近, 我々は当地方において比較的高頻度に無脳児妊娠を経験し, 母児における性ホ分泌状況および児の病理解剖所見を検討する機会を得たので, ここにその結果を報告する. すなわち, 本研究は RIA 法にて微量定量を行つた性ホ値と, 特に無脳児副腎の組織学的所見を詳細に分析し, 無脳児妊娠における胎児胎盤系の主に Estrogen 生合成機構を再検討することを目的とした.

研究対象

1973年から1975年にかけて, 表1の如く無脳児妊娠9例, 半脳児妊娠1例を経験した. この表のうち, 症例4より9までの6例を今回の研究対象としている. なお, 正常妊娠経過中の妊婦10例(妊娠33~35週)と, 早産児3例(34~37週)を

血中性ホ値の対照群とした.

研究方法

1. 血中性ステロイドホルモン(P, E₁, E₂, E₃)の測定

1) 全症例(表1, 症例4~9)について, 陣痛誘発前の母体血, および分娩直後の臍静脈血を採取し, 可及的速やかに遠心分離して得られた血

図1 The procedure of the measurement

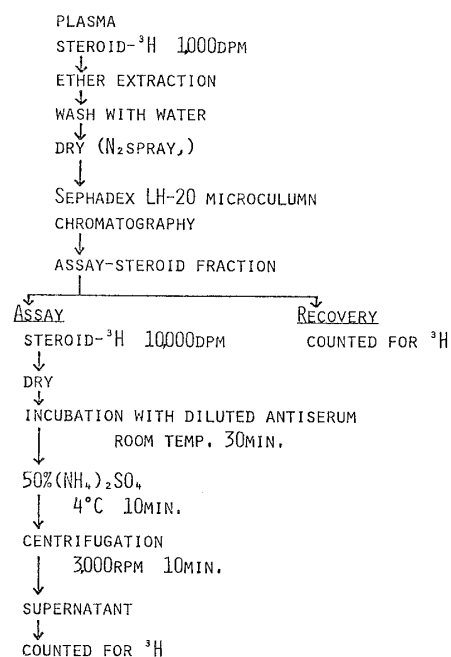


表1 Clinical data on the pregnancies with anencephalus

case no.	the day of delivery	age	g. p.	weeks of gestation	(INFANT)	sex	weights (g)	
1	'73. 10. 16	24	0 0	32	Anencephalus	♀	980	
2	'73. 11. 9	25	2 2	33	"	♀	1,130	
3	'74. 6. 8	26	1 1	34	"	♂	1,410	
4	'74. 10. 4	25	1 1	34	Hemiencephalus	♂	1,900	*2
5	'74. 11. 13	26	1 0	33	Anencephalus	♀	2,310	*1 *2
6	'74. 12. 18	24	2 1	33	"	♀	1,600	*1 *2
7	'75. 4. 7	25	3 0	40	"	♂	2,510	*1 *2
8	'75. 5. 1	28	2 2	42	"	♀	4,060	*1 *2
9	'75. 8. 7	26	1 0	34	"	♀	1,625	*1 *2

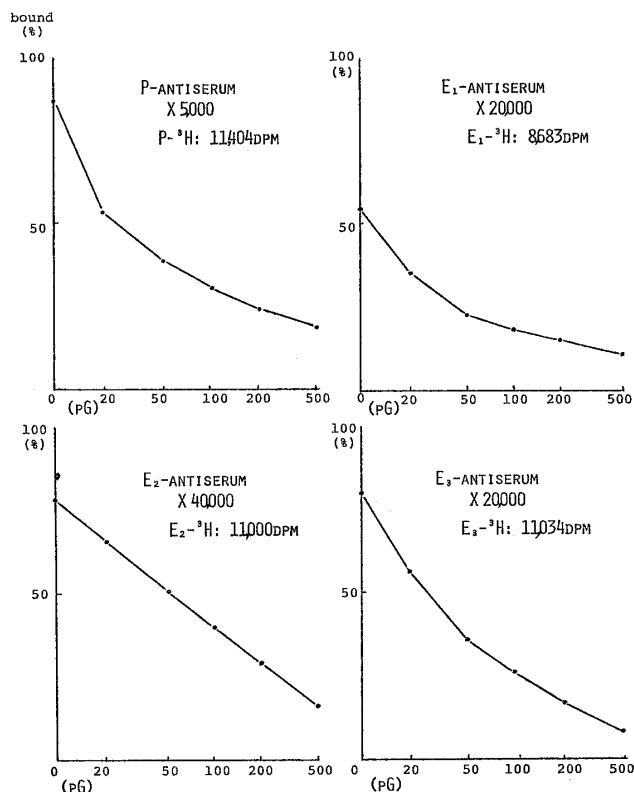
g.: gravidity

*1: pathological examination was done

p.: parity

*2: hormonal examination was done

図2 Standard curves



清を測定の時期まで4℃に保存した。対照群についても同様に行つた。

2) 血清中 P, E₁, E₂, E₃ の測定は牧野¹⁾の方法に従い(図1)RIA法で行つた。すなわち, E₁, E₂, E₃ の測定は血清0.5mlより約5mlの ether で抽出の後, Sephadex-LH 20 micro column chromatography で各分画に分離し精製してから定量を行つた。Pの測定は血清0.01mlに蒸留水

0.09mlを加え, 約1mlの ether で抽出し, この場合は cross reaction の成績から¹⁾, chromatography を省略して直ちに定量を行つた。抗血清は帝国臓器社製を用い, 抗 E₁, E₂, E₃ および P の各血清はそれぞれ20,000, 40,000, 20,000および5,000倍の稀釈で良好な標準曲線が得られた(図2)。

2. DHA-Sの負荷実験: 症例9についてDHA-S 400mgを5% glucose 500mlに混じ, 毎分60滴の速度で母体に点滴静注し, 2, 4, 6, 8および24時間後に肘静脈より採血し母体血中各性ホルモン値を前述の方法で測定し, その変動を観察した。

3. 無脳児の組織学的検索: 症例5~9に関して, 死後速やかに児の病理解剖を行い, すべての臓器について組織学的に検索を行つた。主に内分泌臓器に対しては詳細な検討を加え, 特に副腎に関しては皮質における fetal cortex の割合を少しでも客観的に表現する目的で次の如き試みを行つた。すなわち各症例の副腎組織標本について, 水平に切断された薄切片5個を選び, 各切片での全 cortex と fetal cortex の径の平均値を求め, それぞれを3乗して容積比として比較した。なお, 左右副腎は同程度の割合であるので両者より5切片を選び平均値を計算した。

研究成績

1. 無脳児妊娠母体の血中 P, E₁, E₂ および E₃ 値(表2): P値は13.2~30.2ng/ml(平均 $22.8 \pm 5.8\text{ng/ml}$)で, 対照群($25.5 \pm 12.4\text{ng/ml}$)

表2 Plasma sex steroid levels in pregnancy with anencephalic and hemiencephalic fetus

case no. week of gestation sex, weight	maternal plasma (ng/ml)			
	progesterone	estrone	estradiol	estriol
* 4 (34w, ♂ 1,900g)	13.2	3.00	18.2	0.829
5 (33w, ♀ 2,310g)	25.2	1.33	19.1	0.263
6 (33w, ♀ 1,600g)	30.2	0.61	8.7	0.333
7 (40w, ♂ 2,510g)	28.4	2.62	19.3	0.121
8 (42w, ♀ 4,060g)	20.8	0.21	6.6	0.136
9 (34w, ♀ 1,625g)	19.2	0.11	4.6	0.127
mean $\pm$ S.D.	22.8 ± 5.8	0.81 ± 1.24	12.7 ± 6.3	0.302 ± 0.249
control (33-35w) mean $\pm$ S.D. (n=10)	25.5 ± 12.4	2.87 ± 0.85	18.8 ± 4.2	7.33 ± 3.64

* Hemiencephalus

表3 Plasma sex steroid levels in anencephalic and hemiencephalic fetus

case no. week of gestation sex, weight	Cord plasma (ng/ml)			
	progesterone	estrone	estradiol	estriol
* 4 (34 w, ♂ 1,900 g)	13.6	↓	0.86	2.86
5 (33 w, ♀ 2,310 g)	27.4	2.31	4.32	6.02
6 (33 w, ♀ 1,600 g)	23.6	1.38	5.44	1.09
7 (40 w, ♂ 2,510 g)	27.4	1.68	4.97	2.70
8 (42 w, ♀ 4,060 g)	37.0	2.03	1.01	0.56
9 (34 w, ♀ 1,625 g)	11.6	0.42	1.07	0.11
mean value	23.4±8.7	1.56±0.60	2.94±1.99	2.22±1.98
control (34-37 w) mean±S.D. (n=3)	32.2±8.33	4.39±1.20	26.9±6.9	13.4±4.8

* Hemiencephalus ↓: below the sensitivity of our method

と比べるとほぼ正常範囲内にあつた。E₁ 値は0.11～3.00ng/ml (平均 0.81±1.24ng/ml) で、症例による変動が大きく、対照群 (2.87±0.85ng/ml) と比べると症例4および7は正常範囲内にあり、他症例では低値を示した。E₂ 値も同様に4.6～19.3ng/ml (平均12.7±6.3ng/ml) となり、対照群 (18.8±4.2ng/ml) に比して症例4, 5および7は正常範囲、他は低値であり、症例による差が見られた。しかし、E₃ 値は0.121～0.829ng/ml (平均 0.302±0.249ng/ml) で、対照群 (7.33±3.64 ng/ml) に比較し全症例で極端な低値を示し、その平均値は正常値の約4%であつた。

従つて、今回対象とした6例に関しては、P 値は正常範囲、E₃ は低値を示した。しかし E₁ および E₂ 値は平均値の低下を認めたが症例によるばらつきがあり、中には正常値を示すものもあつて一定の傾向は得られなかつた。

なお症例4は、児の解剖は行っていないが外見上 hemiencephalus と思われる症例であり、この場合は E₁ および E₂ 値がほぼ正常値を示し、E₃ 値も低値ではあつたが他の症例に比し明らかに高値であつたことは興味深い。

2. 無脳児臍静脈血中の P, E₁, E₂ および E₃ 値 (表3) : P 値は症例4および9でやや低値を示す他はすべて正常範囲内にあり、平均値は23.4±8.7ng/ml であつた。Estrogen に関しては E₁ 値は0.42～2.31ng/ml (平均 1.56±0.60ng/ml), E₂ 値は0.86～5.44ng/ml (平均2.94±1.99ng/ml) お

表4 Sex steroid levels of urine and amniotic fluid in pregnancy with anencephalic fetus

	case 5	case 6	normal value
maternal urine			
pregnandiol (mg/day)	12.6	15.78	17—78 (Scheerman 1959)
Estrogen (μg/day)			
Estrone	45.0	1.7	930—2100
Estradiol	38.5	56.6	330—900
Estriol	109.1	138.4	14000—43000 (Brown 1963)
amniotic fluid			
Estrogen (μg/dl)			
Estrone		0.28	0.90
Estradiol		0.10	0.90
Estriol		5.23	78.30 (Eileen 1966)

よび E₃ 値は0.11～6.02ng/ml (平均 2.22±1.98 ng/ml) であり、Estrogen 各分画とも明らかに低値を示す傾向にあり、母体血中 E₁ および E₂ の如き、症例による変動は認められなかつた。

3. 無脳児妊娠母体の尿中および羊水中の性ホ値 (表4) : 症例5および6について、尿中 Pregnanediol, Estrogen, および羊水中 Estrogen を測定した結果、表4に示した如く、従来の報告と同様に Estrogen 各値、特に E₃ の低下が著明であつた。

4. 無脳児妊娠母体に対する DHA-S 負荷による血中性ホ値の変動 (表5, 図3) : 投与後、各

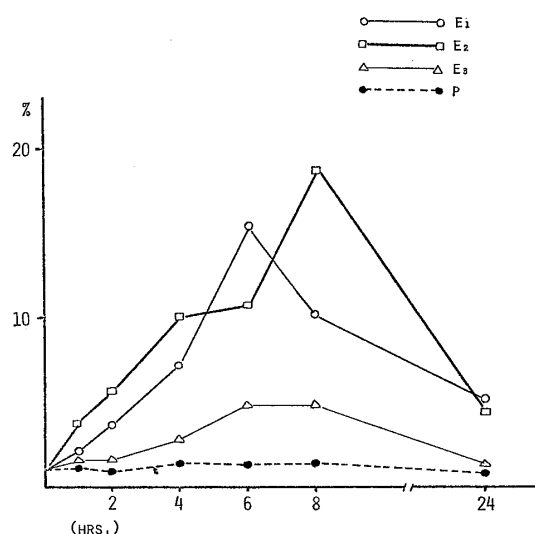


図3 Increasing rate of sex steroid hormones following administration of DHA-S

表5 Changes of various sex steroid hormones following administration of DHA-S (Case 9)

hrs.	E ₁ (ng/ml)	E ₂ (ng/ml)	E ₃ (ng/ml)	P (ng/ml)
0	0.624	2.86	0.127	16.0
1	1.24 (2.0)	10.6 (3.7)	0.245(1.9)	23.2(1.5)
2	2.32 (3.7)	16.3 (5.7)	0.192(1.5)	13.4(0.8)
4	4.42 (7.1)	28.9(10.1)	0.358(2.8)	22.2(1.4)
6	9.60(15.4)	30.3(10.6)	0.618(4.9)	19.0(1.2)
8	6.29(10.1)	53.1(18.6)	0.626(4.9)	24.0(1.5)
...				
24	3.18 (5.1)	12.8 (4.5)	0.165(1.3)	14.8(0.9)

(): increasing rate = $\frac{\text{levels of posttreatment}}{\text{levels of pretreatment}}$

Estrogen 分画の値の増加が観察され、増加傾向に著明な差が認められた。すなわち、点滴開始より6時間後に E₁ 値は9.60ng/ml と peak に達し、その値は DHA-S 投与前値0.62ng/ml の約15倍となった。この時点で E₂ 値は30.3ng/ml で前値2.9 ng/ml の約11倍、E₃ 値は0.618ng/ml で前値0.127 ng/ml の約5倍であった。さらに点滴終了時(8時間後)の E₁, E₂, E₃ 値および各増加率を比較すると、それぞれ6.29ng/ml (増加率10.1), 53.1 ng/ml (18.6) および0.626ng/ml (4.9) となり、E₁ および E₂ は正常値より高値であり、両者の増加率は E₃ のそれに比べ有意に高率であった。なお点滴開始より24時間後には E₁, E₂ および E₃

値はそれぞれ3.18ng/ml, 12.8ng/ml, 0.165ng/ml と減少していたが、E₁ および E₂ 値は正常値の level を維持していた。

なお、P 値には DHA-S 負荷による有意の変動を認めなかった。

5. 無脳児の病理解剖所見(表6): 主要所見を表6に示すが、各内分泌臓器についてまとめると次の如くである。1) 全例に adenohypophysis を認めた。2) 甲状腺は正常であった。3) 副腎は萎縮しており、特に fetal cortex の狭小化が特徴的であった(後述)。4) 性腺は正常であった。5) 胸腺は著しく肥大していた。6) 胎盤は組織学的に正常であった。

6. 無脳児副腎における fetal cortex の割合と各 Estrogen 値との関係(表7, 図4): 症例5~9について、胎児副腎皮質における fetal cortex の占有率を前述の方法で計算し百分率で表現し、その部位の出血性、壊死性変化および脂肪変性の程度を(一)~(廿)で示した。なお、症例5, 6 および9は妊娠33~34週出産で、体重もほぼ近似しており、すべて女児である点で共通しているが、症例8は妊娠42週出産、生下時体重4,060 g の女児、症例7は妊娠40週出産、生下時体重2,510gの男児であり、これら全症例を同一に比較することは無理であると思われる。そこでまず、症例5, 6 および9の3例について比較検討すると、fetal cortex の割合はそれぞれ29.8%, 11.9%および8.9%と有意差を認め、同じ条件の無脳児でも fetal cortex の占有率が異なることがわかった。なお、症例7は2.2%, 症例8は12.4%であった。また fetal cortex の割合が大きく正常に近いほど、出血性、壊死性変化および脂肪変性などの所見が認められた。

次に、これら fetal cortex の割合と各性ホルモンの関係を見るため、便宜上図4の如く表わしてみた。すなわち縦軸に各性ホルモ測定値を、横軸に fetal cortex の占有率をそれぞれ plot した。その結果、E₁ および E₂ 値では、症例5, 6, 8, 9の間に正の相関があり、E₃ および P 値では相関を認めなかった。しかし唯一の男児であった症例7

表6 Clinical and pathological findings of anencephalic monsters

case no.	5	6	7	8	9
Clinical Findings					
weeks of gestation	33	33	40	42	34
sex	female	female	male	female	female
weight (g)	2,310	1,600	2,510	4,060	1,625
other abnormality	hare-lip	hydroamnion	—	—	—
Pathological Findings					
brain	—	—	—	—	—
area cerebrovasculosa	+	?	+	+	+
spinal cord	+	+	+	+	+
neuro cranium	—	—	—	±	—
hypophysis					
adeno—	+	+	+	+	+
neuro—	?	?	?	?	?
thyroid gland	n	n	n	n	n
thymus	hyperplastic	//	//	//	//
weight (g)	?	7.6	18.8	37.0	7.0
adrenal gland	hypoplastic	//	//	//	//
weight (g)					
right	?	?	0.19	0.3	0.08
left	?	?	0.20	0.3	0.10
ovarium or testis	n	n	n	n	n
lung	n	n	n	n	n
liver	n	n	n	n	n
kidney	n	n	n	n	n
placenta	n	n	n	n	n

n : normal ? : undetectable

表7 Percentage of the fetal cortex to the adrenal cortex in anencephalic monsters

case no.	gestat. week	sex, weight	percentage of fetal cortex	hemorrhage, necrosis fatty degeneration
5	33	♀ 2,310 g	29.8%	#
6	33	♀ 1,600	11.9	+
7	40	♂ 2,510	2.2	—
8	42	♀ 4,060	12.4	+
9	34	♀ 1,625	8.9	—

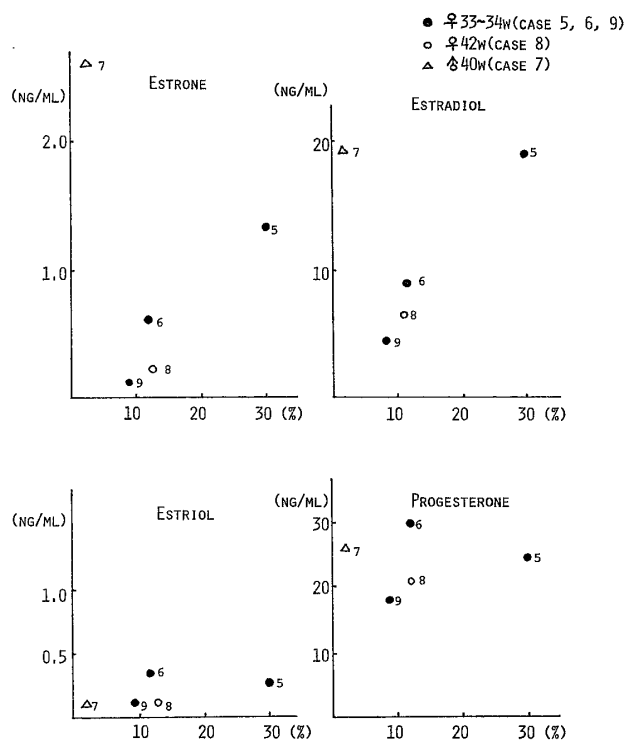
は以上の範囲外にあり，これらの関係は認められなかった．

考 案

無脳児妊娠における母体尿中，血中あるいは羊水中 Estrogen の低下は，古くは Frandsen et al. 1961⁶⁾の報告にはじまり，その後 Bolté et al. 1964⁵⁾，Michie 1966⁹⁾など多くの研究者により分析，報告されてきた．Estrogen 低下の原因として胎児副腎の萎縮をあげ，ここに Estrogen 代謝に

おける fetoplacental unit の概念をとり入れている．すなわち，Frandsen et al. は無脳児妊娠では母体尿中 Estrogen 量が正常の1/10以下に著減し，また児の副腎に萎縮が認められることから，胎児副腎は胎盤性 Estrogen 代謝に関与し，その precursor の産生に関与する可能性を考え⁶⁾，Bolté et al. はその precursor が C₁₉ steroid であり，DHA および DHA-S は胎盤性 Estrogen となり得ることを証明した⁵⁾．また Michie は羊水

図4 Correlation between various sex steroid hormones and the percentage in size of fetal cortex



中の各性ホルモ値を測定し DHA, DHA-S の羊膜腔内注入実験などでこれらの成績を支持している。さらに、小林、中山らは無脳児妊娠を詳細に分析し、母体尿中、血中および臍帯血中の Estrogen の著減と、胎児副腎の fetal cortex の萎縮を報告したうえで胎盤灌流実験および in vivo における DHA- ^{14}C 投与実験で、本症における胎盤は正常妊娠の場合と同様、DHA の強力な aromatization 能を有することを明らかにした。従つて、本症において胎盤は正常の aromatization 能を有するが、胎児副腎 fetal cortex の極度の萎縮による androgen (主に DHA) 産生能の低下のため胎盤への androgen 供給が不足し、estrogen 産生が低下していると推測している^{2) 8) 10)}。また、特に E_3 分画の減少が著しく、この原因として 16α -hydroxylation 能の低下を示唆している³⁾。

今回の我々の成績でも、従来の成績とほぼ同様の傾向が得られたが、母体血中 Estrogen 分画の検索において、明確な一定の低下傾向を認めたのは E_3 のみであり、 E_1 および E_2 は症例により低

値のものから正常値に近いものがあり一定の傾向を示さない点が注目された。これらの成績に基づいて、胎児胎盤系における本症の性ホルモ産生過程を考察すると以下の如くである。

すなわち、progesterone 値が正常であることから本症の胎盤機能は正常であると考えられ、また中山らの報告により²⁾、胎盤の aromatization 能が正常であるという前提のもとに考察すると、母体血中 E_1 および E_2 値が症例により、低値から正常値を示すものまで種々あるということは胎児副腎からの DHA 供給も症例により異なり、必ずしも一貫して DHA 供給が減少しているとは限らないと推測される。実際に DHA の測定は行わなかつたが、胎児副腎における fetal cortex の割合を検討したところ、萎縮の著しいものから正常に近いものまで、症例による差が認められ、さらに fetal cortex の占有率と母体血中 E_1 および E_2 値との相関を示唆する data が得られた。従つて本症胎児副腎の fetal cortex の萎縮には個体差があり、その程度に応じて DHA 産生、さらには E_1 および E_2 産生が影響をうけると考えられる。

ところが、これら fetal cortex の割合とはまったく無関係に母体血中 E_3 値は全症例で著しく低下しており、これは DHA から Δ^5 androstenediol を経て 16α -hydroxylation をうけ胎盤に至って E_3 となる過程、または E_1 , E_2 となつてから 16α -hydroxylation をうけ E_3 となる過程に本症における共通の障害があることを推測させる。すなわち、胎児肝、または副腎皮質の 16α -hydroxylation 能の低下が最も考えられる。従つて、無脳児妊娠における Estrogen 代謝過程の異常は、胎児 fetal cortex の萎縮による DHA 産生の低下もあるが、それ以上に、胎児肝または副腎皮質における 16α -hydroxylation 能の低下が存在しており、本症では特にこの過程の障害が常に Estrogen 産生過程に影響を及ぼしていると考えられる。しかし、この点に関しては今後さらに DHA または 16α -hydroxylase の定量など多くの研究が必要であらう。なお、高山は胎児肝における 16α -hydroxylation 能を ^{14}C -DHA および ^3H -DHA-S を基質とした。肝におけ

る灌流実験で、無脳児は正常に比べ硫酸抱合型の生合成および 16α -OH ステロイドの生成率が低いことを報告している⁴⁾。また今回の研究の中で1例ではあるが DHA-S 負荷による各性ホ値の変動を観察したところ、 E_1 および E_2 の著明な増加に比べ、 E_3 の増加はわずかであつたことは、以上の推測を裏づける data として興味深い。

最後に、無脳児全症例で副腎の萎縮傾向を認めるが、fetal cortex の占める割合が一定ではない点に疑問が生じる。この点については、今後 ACTH の測定、脳下垂体および視床下部などのより詳細な分析などにより解明されていくものと考ええる。

以上、集中的に無脳児妊娠を経験したことを機会に、本症の内分泌学的特異性を観察し、特に胎児胎盤系における Estrogen 分泌機構を再検討して若干の考察を加えた。今後、症例を重ねさらに詳細な検討を行う所存である。

本論文の要旨は第23回日本産婦人科学会北日本連合地方部会総会、第4回日本産婦人科学会北陸連合地方部会総会、第2回および第3回金沢医科大学医学会において発表した。

稿を終るに臨み、病理解剖に御尽力頂いた本学病理学教室武川昭男教授、小田島庸夫教授、三俣昌子講師に深甚の謝意を表するとともに、当教室研究助手前田昇正君および高出洋子君の御協力を感謝します。

文 献

1. 牧野拓雄：性ステロイドホルモンの Radioimmunoassay. 日内泌誌, 49: 629, 1972.
2. 中山徹也：胎盤における Estrogen 代謝の動態 第17回日本医学会総会講演集, 3: 710, 1967.
3. 中山徹也：無脳児妊娠, ホルモン療法のすべて (東條伸平編). 166, 南江堂, 東京, 1972.
4. 高山照雄：胎児肝臓における 16α -hydroxylation 能について. 日産婦誌, 27: 455, 1975.
5. Bolté, E., Mancuso, S., Eriksson, G., Wijkvist, N. and Diczfalussy, E.: Studies on the aromatization of neutral steroids in pregnant women. Acta Endocr., 45: 535, 560, 576, 1964.
6. Frandsen, V.A. and Stakemann, G.: The site of production of oestrogenic hormones in human pregnancy. Acta Endocr., 38: 383, 1961.
7. Frandsen, V.A. and Stakemann, G.: The site of production of oestrogenic hormones in human pregnancy. II. Acta Endocr., 43: 184, 1963.
8. Kobayashi, T., Nakayama, T., Arai, K., Yanaihara, T., Tabei, T., Satoh, K. and Nagatomi, K.: Estrogen metabolism in anencephalic pregnancy. Proc. IIIrd Asia Oceania Congr. Endocr., 718, 1967.
9. Michie, E.A.: Oestrogen levels in urine and amniotic fluid in pregnancy with live anencephalic foetus and the effect of intra-amniotic injection of sodium dehydroepiandrosterone sulphate on these levels. Acta Endocr., 51: 535, 1966.
10. Nakayama, T., Arai, K., Yanaihara, T., Tabei, T., Satoh, K. and Nagatomi, K.: Oestrogen metabolism in anencephalus. Acta Endocr., 55: 369, 1967.

(No. 4188 昭52・5・12受付)