

妊娠初期母体血中ホルモン動態から見た 切迫流産の病態に関する研究

大阪大学医学部産科婦人科学教室

杉田 長敏 山地 建二 藤田 正和
千葉 喜英 大槻 芳朗 高木 哲
谷沢 修 倉智 敬一

大阪回生病院産婦人科

佐々木 記久子

Serum hCG, hPL and Progesterone Levels in Threatened Abortions

Nagatoshi SUGITA, Kenji YAMAJI, Masakazu FUJITA, Yoshihide CHIBA, Yoshiro OTSUKI,

Tetsu TAKAGI, Osamu TANIZAWA and Keiichi KURACHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Medical School, Osaka

Kikuko SASAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Kaisei Hospital, Osaka

概要 妊娠初期流産の血中 hCG・hPL・progesterone の動態を検討するため、超音波断層装置を用いて胎児の生死を確認し、その時点での上記ホルモンの測定を行なった。

(1) 胎児心拍動が確認され、切迫流産症状を認めない正常妊娠例と、胎児心拍動は認めるが、切迫流産症状を示す症例の間には、血中 hCG 値に有意差がなく、血中 hPL・progesterone 値については、妊娠12~13週にのみ有意差を認め、その他の週数では、有意差を認め得なかつた。

(2) 胎児生存例と胎児死亡例の間には、血中 hCG・hPL および progesterone 値とも明らかな差を認められた。

(3) 胎児生存例におけるこれらホルモンの血中レベルについては、血中 hCG 値は、妊娠6~15週において、全例、 10^4 IU/L 以上を示し、血中 hPL 値は、妊娠10週以降は、全例、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した。又、血中 progesterone 値は、大多数、 10ng/ml 以上を示した。

(4) 連続測定症例において、胎児心拍動を認め得ず、稽留流産と判定された症例の中に、血中 hCG・hPL 値が上昇を続ける症例が見出された。

以上の測定結果から

(i) 血中 hCG・hPL・progesterone 値の著明な低下は胎児死亡の結果を表わす。

(ii) progesterone の分泌において、luteal phase より placental phase への移行期に、分泌不全がおこり、切迫流産症状の発現にかかわってくる可能性が示唆された。

(iii) 胎児死亡後も、placenta が未だ、hCG・hPL の分泌機能を維持していることが示された。

Synopsis Serum hCG, hPL and progesterone levels in women with early pregnancies were measured with radioimmunoassay, simultaneously diagnosed whether the fetus was viable or nonviable by real-time ultrasonography.

According to the ultrasonographic diagnosis, combined with subjective or objective signs of abortion, patients were divided into three groups-normal pregnancies, threatened abortions and missed abortions.

There was no significant difference between serum hCG levels in women with normal pregnancies and those in women with threatened abortions.

Whereas, significant difference was observed about serum progesterone and hPL levels between those two groups, at 12~13 weeks of pregnancy.

Abnormally low serum hCG, hPL and progesterone levels were observed in women with missed abortions.

In 8 out of 11 cases, of patients with missed abortions, serum hCG or hPL levels have been rising after the fetal death had been identified.

Above results suggest that impairment of translocation of production site of progesterone could be a cause of clinical manifestations in threatened abortions, and that the synthesis and secretion of two protein hormones are still taking place in trophoblasts after the fetal death occurred.

Key words: Threatened abortion・hCG・hPL・Progesterone

緒 言

妊娠初期流産の内分泌動態に関しては、hCG, hPL, progesterone, estrogen などについて、数多くの報告があり⁷⁾¹²⁾¹³⁾¹⁷⁾、これらホルモンの測定が子宮出血、下腹痛などのいわゆる切迫流産症状を呈する症例の予後判定に有用であると認められてきた。しかしながら、これらの成績はその予後から retrospective にみた判定基準であつて、ホルモン測定時点での胎児の生死は検索手段がないため不明であつた。

一方近年の超音波断層法の発達、殊に電子スキャン超音波断層法の開発・普及は、妊娠初期から胎児生命の証明を可能にし、妊娠初期異常の診断・管理に飛躍的な発展をもたらした¹⁾¹¹⁾¹⁵⁾。

そこで著者らは妊娠初期に切迫流産症状を呈した症例について、血中 hCG, hPL, progesterone の測定をおこない、同時に測定時点での胎児の生死を超音波断層法により診断し、妊娠初期流産における内分泌動態と胎児の生死の関係を明らかにしようとした。

測定方法

1) 血中 hCG の測定

血中 hCG の測定は谷沢⁹⁾の方法で radioimmunoassay (RIA) によりおこなつた。すなわち妊婦尿より抽出・精製した hCG を抗原として家兎を免疫し抗 hCG 血清を作製し、標識ホルモンとしては chloramine T 法¹⁴⁾を用いて標識した ¹²⁵I-hCG を使用した。B/F の分離には 2 抗体法を使用し、2nd International Standard hCG による標準曲線から被検血清の hCG 値を求めた。

2) 血中 hPL の測定

血中 hPL の測定には“HPL リアパック”(RCC 社製、科研化学社取扱い)⁹⁾を使用した。本測

定キットは抗 hPL 血清濃度および反応時間を変えることにより、測定感度を 3 段階に調整することができる。今回の測定には低濃度測定用 (range C, 測定域: 0.02~0.5 μg/ml) を使用した。すなわち被検血清 50 μl に抗 hPL 血清 (原液を 1:45 に緩衝液で希釈したもの) 500 μl を加え、攪拌後室温に 1 時間放置し、次いで ¹²⁵I-hPL 溶液 500 μl を加え、十分に攪拌後さらに室温に 1 時間放置する。無水エタノール 2.0 ml を加え、施栓して 2~3 回反転し、内容を十分に混合した後、遠心分離をおこない、沈渣の放射能を Well-type scintillation counter で計測した。

3) 血中 progesterone の測定

血中 progesterone の測定には“プロゲステロンキット「第一」”(第一ラジオアイソトープ研究所製)³⁾を使用した。抽出用試験管に被検血清 30 μl をとり、3 ml のエーテルを加えて抽出し、水層をドライアイス;メタノール寒剤で凍結の後、decantation によりエーテル層を測定用試験管に移す。エーテルを N₂ 気流中で 37°C にて留去した後、緩衝液 0.5 ml, ¹²⁵I-progesterone 溶液 0.1 ml, 抗 progesterone 血清 0.1 ml を加え、軽く攪拌後室温に 2 時間放置する、次いで牛血清グロブリン-ポリエチレングリコール混液 1.0 ml を加え、激しく攪拌後、遠心分離をおこない、沈渣の放射能を Well-type scintillation counter で測定した。測定域は 1.24~160 ng/ml であつた。

以上 3 種の血中ホルモンの測定は、全てそれぞれ 1 回の assay で duplicate しておこなつた。

4) 超音波断層法

使用した装置はリニア電子スキャン超音波断層装置 ADR 2130, 東芝 SSL 53H および SAL 20 A, 日立 EUB 20, ソノビスタ MEU 1571 であ

写真1 正常妊娠例の超音波断層像

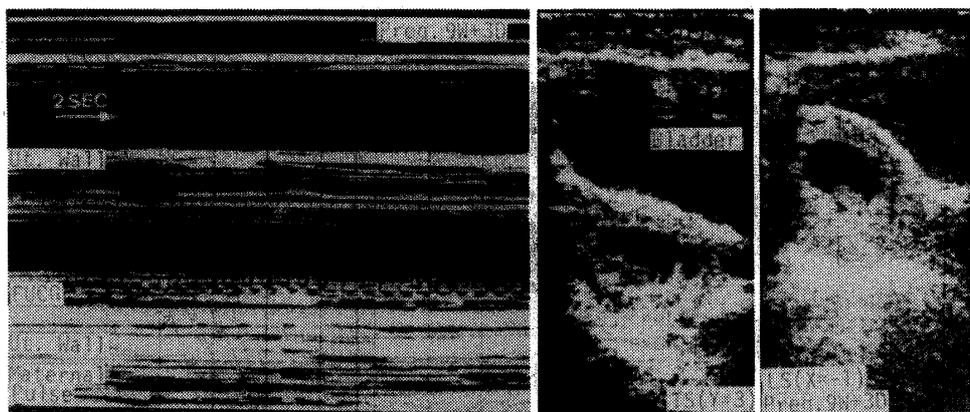
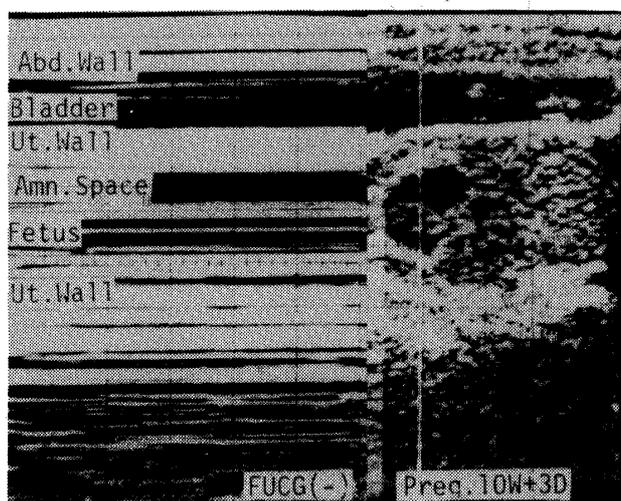


写真2 稽留流産例の超音波断層像



る。超音波断層検査は膀胱充満のもとにおこない、子宮内およびその周囲を総て走査した。胎児生命の同定は胎児心拍動をもつておこなったが、本法によると妊娠6週から、retrospective にみて正常妊婦の25%に胎児心拍動の証明が可能で、8週で95%、9週で100%の証明率を得ている²⁾。写真1に正常妊娠、写真2に稽留流産の代表的な超音波断層像を例示した。

測定対象

大阪大学医学部附属病院および大阪回生病院産婦人科で妊娠初期に超音波断層検査を受けた妊婦の中で、妊娠週数の算定が可能な正常月経周期を有する婦人を選び、(1) 正常対照群として、切迫流産症状を認めず、胎児生存の positive sign (胎児心拍動の証明) が得られた正常妊娠例93例

(以下P群と略す)、(2) 自覚的、他覚的に何らかの切迫流産症状を認めたが、胎児生存の確認が得られた狭義の切迫流産例42例(以下T・Ab群と略す)、(3) 切迫流産症状を認め、胎児心拍動の証明が得られず胎芽死亡と判定された稽留流産症例79例、(以下M・Ab群と略す)について、それぞれ超音波断層法による胎児生死の診断時に採血をおこない、ただちに遠心分離後、血清を測定時まで -20°C に凍結保存し、hCG・hPL・progesteroneの血中レベルを測定した。

測定成績

1) 血中 hCG レベル

測定対象全例の血中 hCG 値をプロットした成績を図1に示した。P群およびT・Ab群では妊娠6～15週において全例(100例)が 10^4 IU/L以上の値を示し、そのうち大多数(97/100例, 97.0%)は 2×10^4 IU/L以上のレベルであつた。一方、M・Ab群ではP群およびT・Ab群に比較して明らかな低値を示す症例が多く、 10^4 IU/Lのレベル未満のものが48/70例(68.8%)、 2×10^4 IU/Lで区切ると、このレベル未満のものが62/70例(88.6%)を占めた。ただし8/70例(11.4%)はP群あるいはT・Ab群と同レベルの高値を示した。

M・Ab群中、2回以上の測定を行なつた11例において血中 hCG レベルの下降したもの9例、上昇したもの1例、上昇の後下降したもの1例を認めた。

図1 血中 hCG レベル

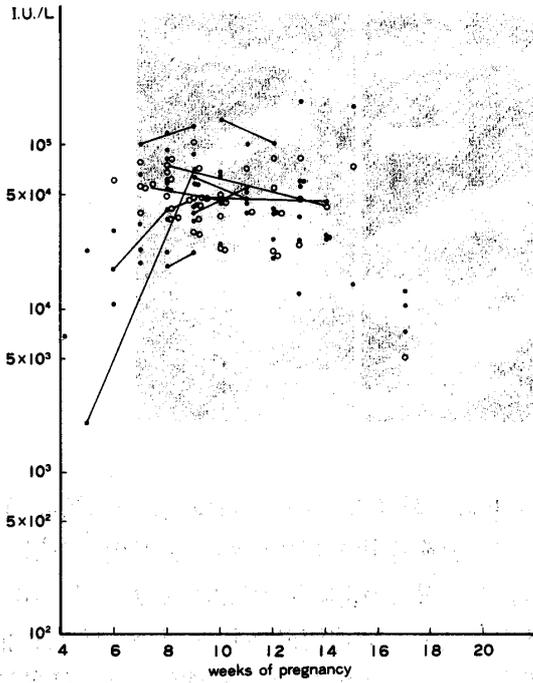
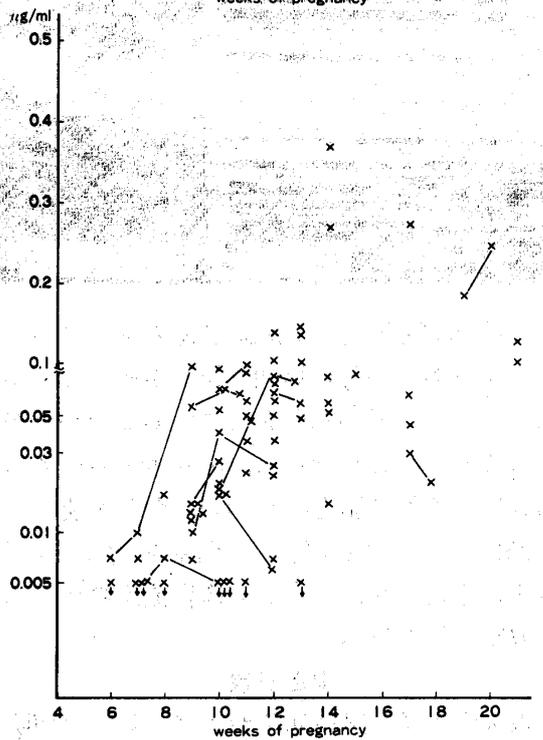
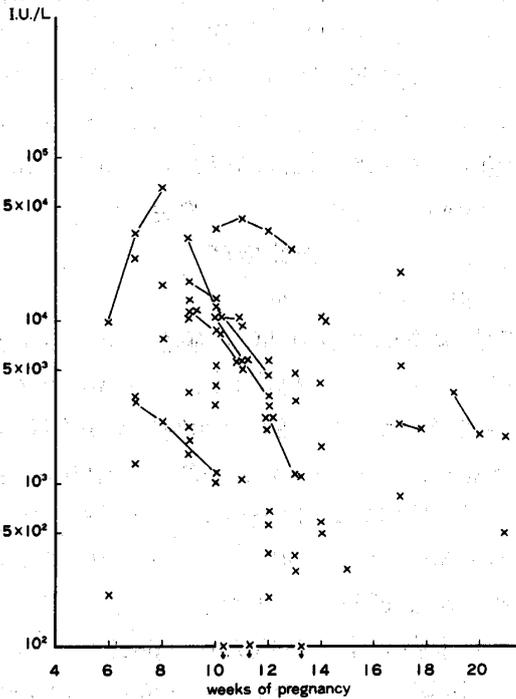
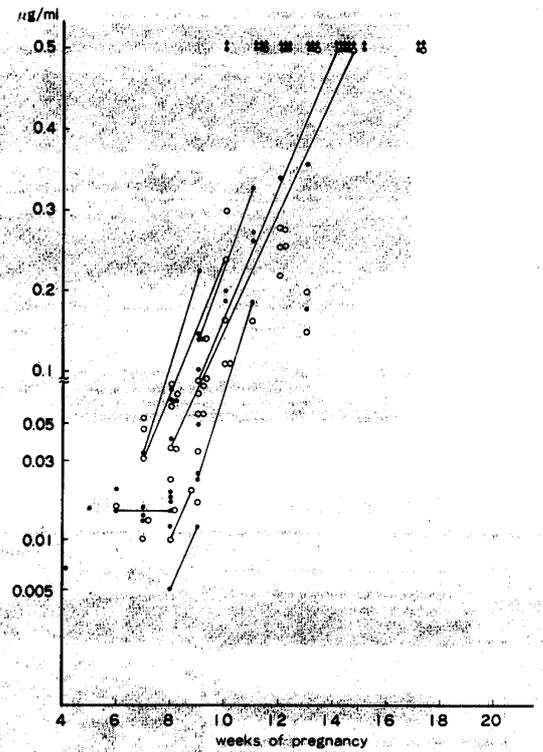


図2 血中 hPL レベル



● 正常妊娠例 ○ 切迫流産例
× 稽留流産例

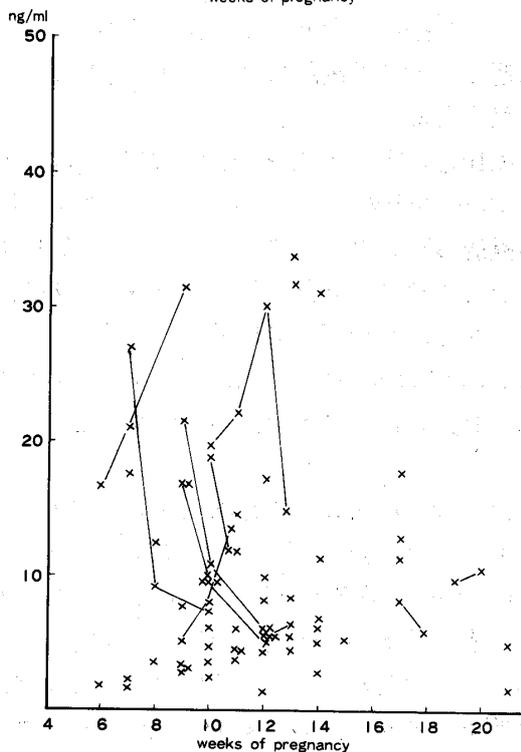
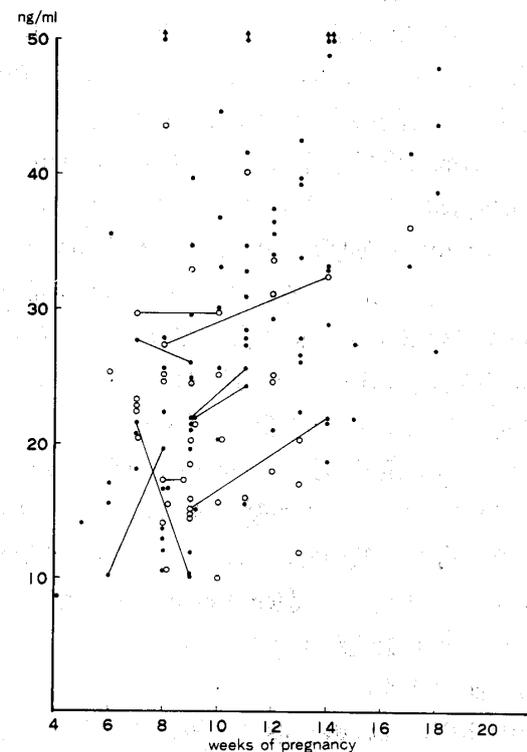
● 正常妊娠例 ○ 切迫流産例
× 稽留流産例

2) 血中 hPL レベル

hCG 同様、全例の血中 hPL 値を P, T・Ab, M・Ab の3群にわけてプロットしたのが図2である。P群では妊娠4~5週で0.01~0.02µg/mlと低値を示すが、その後急速に上昇し、T・Ab群

でもほぼ同様の上昇傾向を認めるが、P群に比しやや低レベルにある。特に妊娠12~13週において

図3 血中 progesterone レベル



● 正常妊娠例 ○ 切迫流産例
× 稽留流産例

平均値は有意 ($p < 0.05$) に低値を示した。一方, M・Ab 群では他の2群と比較して常に明らかな低値を示した。すなわち, 妊娠10週以降ではP群

および T・Ab 群は全例 (41/41例) が $0.1\mu\text{g/ml}$ 以上のレベルを示したのに対し, M・Ab 群では 13/57例 (22.8%) が $0.1\mu\text{g/ml}$ 以上, 44/57例 (77.2%) が $0.1\mu\text{g/ml}$ 以下の値を示した。連続測定例において, M・Ab 群でも経過とともに hPL 値の下降するもの3例の他, 1度上昇した後下降する例4例, やや上昇した例4例を認めた。

3) 血中 progesterone レベル

血中 progesterone 値を P, T・Ab, M・Ab 群について示したのが図3である。P群では妊娠週数とともに急速な上昇が認められた。T・Ab 群でも同様の上昇傾向を認めたが, P群に比しやや低値をとる傾向があり, 特に妊娠12~13週において有意 ($p < 0.01$) の低値を示した。M・Ab 群では他の2群と比較して明らかな低値を示した。P群および T・Ab 群の血中 progesterone レベルは 122/124例 (98.4%) が 10ng/ml 以上を示し, M・Ab 群では 46/76例 (60.5%) が 10ng/ml 未満の値を示した。M・Ab 群の経時的連続測定症例11例において, 血中 progesterone レベルの下降するもの6/11例, 上昇するもの4/11例, 上昇後下降するもの1/11例を認めた。

考案と総括

切迫流産症状を呈する症例に対する治療方針としては, 妊娠維持を目的とする保存的治療と, 妊娠を終結させる子宮内容除去という全く異なった2つの方向があり, 各症例の予後を正確に判定し適切な治療方針をたてることが要求される。これまでに, hCG, hPL, progesterone などの測定が予後判定に役立つとされ, 特に免疫学的な簡易測定法が利用されるようになり広く実用化されている。しかし, 胎児の生死とホルモンレベルの関係が測定時点で不明であったため, ホルモンレベルの低下がただちに胎芽の死滅→流産を意味するものか, あるいは, 治療によつてホルモンレベルが再び上昇し, 正常妊娠経過をたどる症例もありうるのかなど, 不明な点が多かった。そこで今回, 進歩した超音波診断法を用いて胎児生死とホルモンレベルの相関を検索した。

1) 血中 hCG レベル

正常妊娠群 (P群) と切迫流産症状は認めるが胎児心拍動が確認された群 (T・Ab群) の間には、妊娠6～15週において血中 hCG レベルに有意差がないことから、この時期における切迫流産の原因として hCG 分泌不全のタイプは通常存在しないものと考えられる。

一方胎児生存群 (T・Ab群) と胎児死亡群 (M・Ab群) の間には、血中 hCG レベルに明らかな差を認め、胎児生存群では全例 10^4 IU/L 以上のレベルを示したのに対し、このレベル未満のものは全例胎児死亡の症例であつたことから、血中 hCG レベルの 10^4 IU/L 未満への低下は、子宮内胎児死亡の結果をあらわすものであり、いわゆる稽留流産 (missed abortion) がすでに起こつてゐることを意味するものと推測される。

従来、切迫流産の予後判定に尿中 hCG の測定がおこなわれ、Latex 凝集反応あるいは血球凝集阻止反応を用いて、被検尿の希釈倍数から半定量的に尿中 hCG レベルを測定する方法⁴⁾が、日常臨床上、多用されてきたが、これらの方法で設定された正常域以下に下降した症例では、予後が不良であるという成績は今回の我々の成績から推測して、殆どの例は、測定時点で既に胎児死亡を起こしているものと考えられる。

谷沢⁷⁾は生体から hCG の産生・分泌源が除去されると、血中 hCG は two compartmental model に従つて消退することを証明し、人工流産後あるいは正期産胎盤娩出後の連続測定例からも、これに該当する消退曲線を得ている。流産の場合も同様に絨毛の hCG 産生、分泌活性が停止した時点から、約24時間の半減期で比較的早く血中 hCG は減衰するものと考えられる。ただ、M・Ab群の連続測定例の中で少数例であるが超音波診断で胎児死亡が確認されているにもかかわらず、数日ないし3週間後に、血中 hCG レベルがかえつて上昇した症例 (1/11例) および上昇を示した後下降した症例 (1/11例) が見出されたことは、なかには胎児死亡後もしばらくは胎盤の hCG 産生・分泌活性が存続する症例があるのか、あるいは、超音波診断上での胎児死亡と真の胎児

死亡との間に若干の時間的ズレがあるのかなどの疑問点を残す。前者について、その time lag に長短があるのかどうか、今後さらに胎児心拍動消失前後の経時的観察を重ねたいと考える。

また山地¹⁰⁾は血中の遊離 hCG- α -subunit 濃度が妊娠時期により異なることを見出したが、流産時の subunit の動態については未だに明らかではない。本論文では、各群について、hCG-抗 hCG 系 RIA での測定成績を報告してきたが、著者⁵⁾は hCG-抗 hCG- β -subunit 系 RIA でこれら症例を測定したところ、P群と T・Ab群の間では両測定系の測定値の比率 (hCG-抗 hCG系/hCG-抗 hCG- β -subunit 系) に解離が認められず、M・Ab群にのみ有意の低値を認めた。したがつて胎盤の hCG 産生低下に伴い遊離 subunit の濃度にも変化が起こる可能性が考えられる。

2) 血中 hPL レベル

血中 hPL は妊娠初期には極めて微量で、急激なカーブを描いて上昇する。従つて本法による妊娠8週以前での予後診断は測定系の感度から考えて困難である。

妊娠10週以降になると正常妊娠群では、全例 $0.1\mu\text{g/ml}$ 以上のレベルに達するので妊娠初期の胎盤機能診断に用いることができる。血中 hCG の場合と同様に、P群および T・Ab群の間に有意差はなく、かつ両群に比較して、M・Ab群が明らかに低値を示すことから血中 hPL 値の低下は、胎児死亡の結果をあらわすものと考えられる。

ただし hCG と異なり妊娠12～13週において、P群と T・Ab群の間に血中 hPL レベルに有意差 ($p < 0.05$) が認められた。したがつて、hPL の血中濃度低下が一時的 (可逆性) に起こりうるのか否か、すなわち、同じく胎盤から分泌される蛋白系ホルモンであつても hCG と hPL とは異なつた分泌が行なわれているのか否かなどについて今後更に症例を重ねて検討したい。

また M・Ab群の連続測定例の中で、胎児死亡の結果、血中 hCG レベルが連続的に下降しているにもかかわらず、血中 hPL レベルが上昇を続

ける症例のあることは、血中 hPL の半減期¹⁶⁾が20~30分と血中 hCG の半減期に比較して著明に短い事実を考慮に入れると、絨毛の蛋白合成能の中で、hCG 合成能が停止した後もかなり hPL 合成能が存続している例のあることが考えられる。

3) 血中 progesterone レベル

P 群および T・Ab 群の血中 progesterone レベルは114/116例(98.3%)が10ng/ml 以上を示すこと、および10ng/ml 未満の症例では43/66例(65.2%)が胎児死亡例であつたことから、10ng/ml のレベルが胎児の生死の判定に対して critical な値と考えられる。

蛋白ホルモンの場合と同じく、P 群あるいは T・Ab 群に比較して、M・Ab 群が明らかな低値を示すことから、母体血中 progesterone 値の低下は胎児死亡の結果によるところが多いものと考えられる。

しかし、血中 progesterone レベルは hPL と同様に P 群と T・Ab 群の間にも差があり、特に妊娠10~13週において著明であつた。この時期は progesterone の産生が卵巣の妊娠黄体から胎盤への移行が完了する時期に相当し、妊娠維持に重要な意義を有する progesterone 産生の luteal phase→placental phase の移行不全が臨床的に下腹部緊満感・下腹痛・子宮出血などの切迫流産症状を招来する可能性も考えることができる。また臨床検査上の観点から、血中 progesterone の低下は可逆性のものを含んでいるため hPL と同様に、保存的治療時の指標として役立つことを示している。

結 語

切迫流産症状を示す症例について血中 hCG, hPL, progesterone を測定し、同時に超音波断層法による胎児生死の診断を行ない、その相関を検索した。その結果、正常妊娠群では、hCG, hPL, progesterone は妊娠経過とともに急速に上昇する一定のパターンを示したが、これに対し、切迫流産症状を示すが胎児心拍動の証明された症例では、hCG は全く有意の低下を示さず、hPL, progesterone もほぼ同様の上昇パターンを示した。

しかしながら、これら真の意味での切迫流産例

でも、一時期に正常妊娠群よりも hPL, および progesterone が低値を示したものもある。これに反し、臨床的には切迫流産徴候のみ認められるが胎児心拍動の証明はされなかつた、正しくは稽留流産と称すべき症例では、hCG, hPL, progesterone とともに常に同時期の正常妊娠および胎児心拍動の証明された真の意味の切迫流産群に比較し有意の低値を示した。

したがって今回の成績から(1)切迫流産症状を示す患者の予後判定に血中 hCG, hPL, progesterone の測定は有意義である。(2)hCG の正常域以下への低下は、すでに胎児が死亡していることを意味する。(3)hPL, progesterone の著明な低下は胎児死亡の結果としてあらわれることが多いが、妊娠12~13週で正常妊娠群より一時的に低値を示し、後に回復する症例があることから、これら2つのホルモン測定は切迫流産の保存的治療の指標となりうる可能性がある。

以上、切迫流産徴候時の母体血中 hCG, hPL, progesterone 値の動態から妊娠初期胎盤機能の低下は、流産の原因というよりはむしろ胎児死亡に伴う結果として起こることが多く、一部を除き不可逆的傾向の強いことがわかつた。

稿を終るにあたり、御協力いただいた大阪血清微生物研究所岩永圭市、川島実両氏に感謝します。

文 献

1. 千葉喜英, 竹村 晃, 今井史郎, 芹生順一, 三宅 馨, 大湊 茂, 浅田昌宏, 青木嶺夫, 長谷川利典, 杉田長敏, 久松正典, 倉智博久: 切迫流産とその類症疾患の超音波診断. 産婦人科の進歩, 29: 111, 1977.
2. 千葉喜英, 竹村 晃, 今井史郎, 浅田昌宏, 大湊 茂, 長谷川利典, 青木嶺夫, 児島好美, 倉智敬一: 切迫流産の超音波診断. 産婦人科治療, 34: 422, 1977.
3. 久 靖男, 山地建二, 大槻芳朗, 山田隆子, 谷沢 修, 倉智敬一: ¹²⁵I 標識 Progesterone を用いた Progesterone RIA-キットの検討. 産婦人科の世界, 29: 883, 1977.
4. 狐塚重治: HCG 定性試薬を利用した切迫流産の予後判定法. 産科と婦人科, 43: 633, 1976.
5. 杉田長敏, 谷沢 修, 三宅 侃, 山地建二, 大槻芳朗, 藤田正和, 山田隆子, 久 靖男, 倉智敬一, 網野信行, 宮井 潔, 岩永圭市, 川島

- 実：hCG- β subunit RIAによる血清中hCG測定値とその問題点。産婦進歩，31：207，1979。
6. 谷沢 修：ゴナドトロピンのRadioimmunoassayに関する研究。大阪大学医学雑誌，19：105，1965。
 7. 谷沢 修，松尾 健，三井 馨，市井 光，深田信之，正田常雄，小林弥仁，衣笠隆之，奥平吉雄，浜中信明：産婦人科領域におけるホルモンの免疫学的測定法とその応用に関する研究。日産婦誌，22：853，1970。
 8. 谷沢 修，小林弥仁，三宅 侃，山地建二，衣笠隆之，川村泰弘，浜中信明，深田信之，尾崎公巳：HCG測定の臨床的意義。産婦治療，31：36，1975。
 9. 谷沢 修，山地建二，久 靖男，小林弥仁，三宅 侃，衣笠隆之，角田真紀子，倉智敬一：RCC-HPL Immunoassay Kitの検討。核医学，13：39，1976。
 10. 山地建二，三宅 侃，谷沢 修：hCGのsubunit，第22回日内泌西部部会シンポジウム，1974。
 11. Donald, I. and Abdulla, U.: Ultrasonics in obstetrics and gynecology. Brit. J. Radiol., 40: 604, 1967.
 12. Garoff, L. and Seppälä, M.: Prediction of fetal outcome in threatened abortion by alpha fetoprotein. Am. J. Obstet. Gynecol., 15: 257, 1975.
 13. Gartside, M.W. and Tindall, V.R.: The prognostic value of human placental lactogen (HPL) levels in threatened abortion. Brit. J. Obst. Gyne., 82: 303, 1975.
 14. Hunter, W.M. and Greenwood, F.C.: Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity. Nature, 194: 495, 1962.
 15. Kohorn, E.I. and Kaufman, M.: Sonar in the first trimester of pregnancy. Obstet. Gynecol., 44: 473, 1974.
 16. Teoh, E.S., Spellacy, W.N. and Buhi, W.C.: Human chorionic somatomammotrophin (HCS): A new index of placental function. J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth, 78: 673, 1971.
 17. Wide, L. and Gemzell, C.A.: An immunological pregnancy test. Acta Endocr., 35: 261, 1960.

(No. 4640, 昭55・1・12受付)