Japan Society of Obstetrics and Gynecology

日本産科婦人科学会雑誌 Acta Obst Gynaec Jpn Vol. 32, No. 8, pp. 1089—1097, 1980 (昭55, 8月)

妊娠中の血中遊離型および抱合型 estrogen の動態

昭和大学医学部産科婦人科学教室
瀬尾 文洋　鈴木 秀宣　上原 一浩
矢内原 巧　中山 徹也

Plasma Free and Conjugated Estrogens in Human Pregnancy

Fumihiro Seo, Hidenobu Suzuki, Kazuhiro Uehara, Takumi Yanaihara and Tetsuya Nakayama
Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo

概要 妊娠中における血中遊離型（F）及び抱合型（C）エストロゲン（E）の動態については未だ明らかにされていないため以下の実験を行つた．対象としては正常妊婦及び分娩時の母体末梢血，並びに臍帯動静脈血を用いた．更に妊娠中毒症，胎児発育遅延（IUGR），無脳児妊娠，胎盤性 sulfatase 欠損症等の異常妊娠におけるF及び C・E の変化も合せて検討した．

被検血漿中よりエーテルにて抽出した分画をF分画として，次いで β-Glucuronidase/Arylsulfatase を用いて加水分解を行い，Fとして抽出したものをC分画とした．本加水分解による回収率は85％であり，かつ C.V. は5％と一定していた．Sephadex LH-20 カラム・クロマトグラフィを用いて，estrone (E_1)，estradiol (E_2)，estriol (E_3) を分離し，各々を抗 E_3-16，17-dihemisuccinyl-BSA 血清を用いた RIA にて測定した．

（実験成績）① 正常妊婦末梢血中E値は妊娠週数に伴いF及びCともに増量する．妊娠経過に伴う C・E に対する F・E の比（C/F）は各Eにより異なる．E_1 では妊娠中期までは一定した上昇傾向を示さず妊娠末期に上昇する．E_2 ではほぼ全期を通じて一定しているが，妊娠末期に軽度上昇を示す．E_3 では妊娠経過に伴い前期で4.5，中期で6.5，末期では8.5と著しく上昇し，Cの増量が著しい．② 妊娠中毒症及び IUGR ではF及び C・E とも低下し，Cの減少が目立つが，両者間に推計学的有意差は認められなかつた．無脳児妊娠及び胎盤性 sulfatase 欠損症においては F・E のみならず C・E も極めて低値であつた．③ 母体血中と臍動脈血中E値を比較すると，臍動脈血中総E値は母体血中値より高く（7倍），特に E_3 値は母体血に比べ18倍の高値を示し，その大部分（98％）はCであつた．E_1 はC及びFとも母体に高く，E_2 値はFが母体に，Cは臍動脈に高かつた．臍帯動静脈間の血中各E値を比較するとCでは 3E にほとんど差はなく，Fが臍静脈に E_1, E_2, E_3 共に各々5，8，1.7倍高値であつた．

Synopsis Plasma free and conjugated estrogens were determined separately to provide the significance of estrogens in normal pregnancy or abnormal pregnancy including toxiemia, IUGR, anencephalus and placental sulfatase deficiency. The free and conjugated estrogens were also determined at delivery in maternal peripheral vein, umbilical artery and vein.

Plasma free estrogen was extracted with ether (free fraction). Conjugated steroids were enzymatically hydrolysed and were extracted with ether (conjugated fraction). Estrone (E_1), estradiol (E_2) and estriol (E_3) were separated by Sephadex LH-20 column chromatography and were subjected to RIA using anti-E_3-16,17-dihemisuccinyl-BSA sera.

The values of both free and conjugated estrogens rise as gestational weeks advance. The ratios of conjugated to free (C/F) of E_1 rose slowly, and that of E_2 was constantly throughout the gestational weeks. The C/F of E_3, however, increased steadily showing 4.5 at first-trimester, 6.5 at mid and 8.5 at third-trimester.

In the cases of toxemia and IUGR, the levels of conjugated estrogens were decreased more than that of free. But there were no significance between the decrement of free and conjugated estrogens.It is demonstrated that in the case of anencephalus and placental sulfatase deficiency, not only the free but also the conjugated estrogens were found to be extremely low in concentration.

Ninety-eight percent of total E_3 in umbilical artery (UA) was consisted of conjugated form. The concentration of conjugated E_3 was 7 times higher than in maternal vein (MV). The levels of E_1 was higher in MV both as free and conjugated forms. The levels of free E_2 was 6 times higher in MV, while that of

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

conjugated E_2 was 2.8 times higher in UA.

The concentrations of conjugated three estrogens were not significantly different between UA and umbilical vein. The levels of free E_1, E_2 and E_3 were 5, 8, and 1.7 times higher in UV.

Key words: Estrogen・Conjugated・Free・Pregnancy

緒　言

胎児胎盤系機能の指標としての血中及び尿中値測定は現在広く臨床に応用されて来ている．Diczfalusy[9]や中山[2]等多くの報告により明らかにされて来た様に，E特に E_3 は胎児胎盤系において生成され妊娠経過に伴い著しく増量する．尿中E値測定は胎児胎盤機能検査法の一つとして現在繁用されているが，母体の腎機能，日内変動，採尿法等に問題があり，その測定値の解釈には慎重を要する例がある．一方，血中E値はある時間の断面における胎児胎盤機能を尿中E値に比べ正しく反映するものと考えられる点に臨床的価値がある．血中ではEは遊離型及び抱合型として存在しているが，従来の報告では血中Eは遊離型[4)19)]又は総 E[11)] として測定したものが多く，妊娠経過及び分娩時における血中Eの抱合型の動態に関しては殆ど知られていない．よつて著者らは正常妊娠及び分娩時の母体血並びに臍帯動静脈血中の E_1, E_2, E_3 を遊離型と抱合型とに分け，RIA により測定して，妊娠経過に伴う妊婦血中及び母児血中E値を測定し，次いで妊娠中毒症，IUGR，無脳児妊娠，胎盤性 sulfatase 欠損症など異常妊娠における変化について検討を加えた．

実験方法

(1) 実験対象：昭和大学病院産婦人科を受診した妊娠6週より41週までの妊産婦を対象とした．母体末梢血（MV）及び臍動脈血（UA），並びに臍静脈血（UV）を採取し，遠沈にて血漿を分離して測定まで−20℃に保存した．

(2) 試薬：Ethyl ether, Methanol, Ethanol, Benzene n-Hexane は和光純薬工業株式会社製（試薬特級）を使用した．

(3) Sephadex LH-20 column chromatography: Benzene Methanol (85：15) で1夜膨潤させ，脱気した Sephadex LH-20をツベルクリン・シリンジ（ϕ7mm）を用いたカラムに 70mm の高さまで充填し，同様の溶媒で十分に洗いカラムを安定させた後に使用した．

(4) ステロイド：放射性エストロゲン：Estrone 〔2, 4, 6, 7-^{3}H (N)〕(^{3}H・E_1) S.A. 98.5 Ci/mmole, Estradiol 〔2, 4, 6, 7-^{3}H (N)〕(^{3}H・E_2) S.A. 98.5Ci/mmole, Estriol 〔2, 4, 6, 7-^{3}H (N)〕(^{3}H・E_3) S.A. 85Ci/mmole, E_1-6, 7-^{3}H (N)-sulfate ammonium salt (^{3}H・E_1-3・S) S.A. 47.9Ci/mmole, E_2-6, 7-^{3}H (N)-17β-D glucuronide (E_2-17・G) S.A. 45.6Ci/mmole は New England Nuclear 社製，E_3-6, 9-^{3}H-16-glucuronide (^{3}H・E_3-16・G) S.A. 30Ci/mmole は Amersham 社製を使用した．これらの遊射性ステロイドはすべて Sephadex LH-20 column chromatography により牧野ら[1]の方法に準じ精製後使用した．非放射性エストロゲン：E_1, E_2, E_3 は Sigma 社製のものを使用した．E_1-3・sulfate potasium salt は Makor 社製 E_2-17・glucuronide sodium salt は Steraloids 社製，E_3-3・glucuronide odium salt は帝国臓器製薬のものを使用した．いずれも使用前に TLC にて純度を確認した．

(5) 抗血清：E_3-16,17-dihemisuccinyl-B.S.A. で家兎を免疫して得られた抗血清を使用した（持田製薬研究所）．本抗血清の各種ステロイドによる交叉反応はすでに報告したごとく，E_1, E_2, E_3 に対しほぼ同じ結合能を有する[3]．

(6) 測定法：血中E値の測定法は Wu, C.-H et al.[20]，上原[4]の方法に準じた．

① 抱合型の分離法：遊離型を Ethyl ether にて抽出分離（遊離型分画）後の血漿分（0.2～0.6 ml）に，回収率測定用の ^{3}H・E_1, ^{3}H・E_2, ^{3}H・E_3 を各々 1,000cpm 添加し Methanol 1ml を加えて除蛋白（2回）したのち，遠沈して得た上澄を窒素ガスにて乾固する．acetate buffer (pH 4.5) にて100倍に稀釈した β-Glucuronidase/Arylsulfatase (Herix pomatia, Mannheim Boehringer

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

社製）1ml を加え，37℃にて12時間 incubate して加水分離後，Ethyl ether 3ml にて2回抽出し，これを抱合型分画とした．抱合型E値は，加水分解後の遊離型の数値で示した．

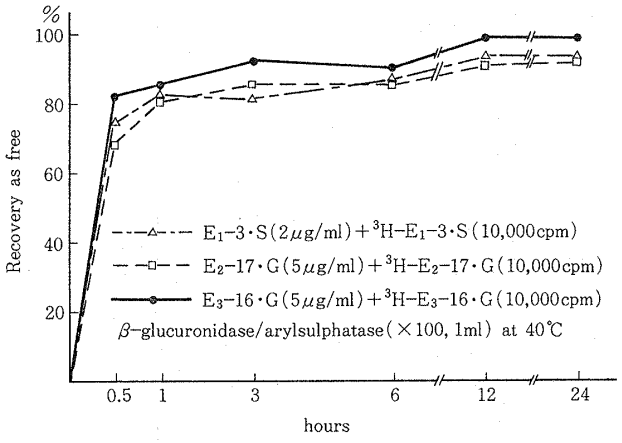
② E分画法：抱合型及び遊離型分画を各々 Sephadex LH-20 column chromatography (System ; Benzene : Methanol (85 : 15)) にて E_1, E_2, E_3 に分離した．遊離型分画には予め回収率補正用 ^3H・E を加えた．

実験成績

(1) 測定法の検討

① 酵素加水分解法：E_1-3・S (2μg)，E_2-17・G (5μg) E_3-16・G (5μg) に各々 10,000CPM の放射性抱合型Eを加え，100倍稀釈の β-Glucuronidase/Arylsulfatase 1ml にて40℃で incubateし，加水分解効果を時間的に検すると，図1の如く，30分で各抱合型Eは70～80%水解され，12時間で80～90%以上が水解される．3種類の抱合型

図1　Effect of enzyme hydrolysis



Eの C.V. は全て5%以下であつた．至適酵素濃度を求めるため，酵素を200，100，50倍に稀釈して，2～5μg/ml の E_1-3・S，E_2-17・G，E_3-16・G に対する12時間の水解率を検すると各々平均96.1%，92.9%，96.1%で，50～200倍の稀釈度では差異はなかつた．以上の成績より，加水分解の条件は100倍稀釈の β-Glucuronidase/Arylsulfatase 1ml にて40℃，12時間の incubation とした．

② 精度：E_1-3・S と E_2-17・G の各々 4ng 及び 25ng，並びに E_3-16・G 10ng(遊離型に換算)を男子血清 0.2ml に加え全測定操作を行い回収率及び測定値の偏差を検した．表1に示す如く，回収率は74.5±4.4～80.8±8.2%，C.V. は6.6～13.5%でほぼ満足すべきものであつた．

(2) 臨床成績

① 正常及び異常妊娠における血中E値．

(i) 正常妊娠：正常妊娠88例（妊娠6週～41週）の妊娠経過に伴う遊離型及び抱合型Eの動態を表2に示した．Eの3分画の各々についての遊離型と抱合型の動態をみると，E_1 と E_3 とは遊離型及び抱合型ともにほぼ同様の上昇像を呈し，妊娠週数とともに抱合型の増加が著しい（図2，4）．即ち妊娠5～8週では FE_1 0.9ng/ml, CE_1 5.9ng/ml, FE_3 0.6ng/ml, CE_3 1.8ng/ml であるが，妊娠中期より末期にかけての抱合型の増量が著しく，37～40週では FE_1 11ng/ml, CE_1 85ng/ml, FE_3 16ng/ml, CE_3 125ng/ml となる．妊娠初期では E_1 の値が高いが末期では E_3 特にCの増加が著しい．これに対し E_2 の増加像（図3）はやや異なり，妊娠5～8週で FE_2 2ng/ml, CE_2

表1　Evaluation of the method

Added conjugated estrogen to 0.2ml of male serum	Tracer	Over all recovery (%) Mean±S.D.	Estrogen quantified as free	
			Mean±S.D.	C.V.%
E_1-3・S (4ng)	^3H-E_1-3・S	78.0±3.0	2.6±0.3	12.0
E_1-3・S (4ng)	^3H-E_1	79.7±5.1	2.4±0.3	13.5
E_2-17・G (25ng)	^3H-E_2-17・G	74.9±7.2	19.0±1.4	7.3
E_2-17・G (25ng)	^3H-E_2	74.5±4.4	19.8±1.9	9.8
E_3-16・G (10ng)	^3H-E_3-16・G	80.8±8.2	10.9±0.7	6.6
E_3-16・G (10ng)	^3H-E_3	80.1±6.4	10.1±1.0	10.1

Added E_1-3・S and E_2-17・G are actual gravimetric amounts
Added E_3-16・G is expressed as free E_3 amounts
Number of determination : 5

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表2 Plasma concentrations of free and conjugated estrogens in pregnancy (mean±SD)

Week of gestation	FE_1	CE_1	FE_2	CE_2	FE_3	CE_3	CE_1/FE_1	CE_2/FE_2	CE_3/FE_3
5～ 8	0.9±0.4 (5)	5.9±2.4 (5)	1.8±0.8 (5)	2.2±1.0 (5)	0.6±0.7 (5)	1.8±1.4 (5)	6.5±0.5	1.3±0.5	3.3±1.5
9～12	3.7±1.7 (7)	10.1±7.2 (7)	2.5±1.0 (9)	4.5±2.7 (9)	0.6±0.2 (9)	2.6±0.9 (9)	3.1±2.9	2.0±1.0	4.8±2.1
13～16	2.2±1.0 (5)	9.0±4.2 (5)	5.5±3.9 (6)	6.2±3.8 (6)	1.3±0.6 (5)	5.8±4.2 (5)	5.1±2.2	1.9±1.4	4.7±2.7
17～20	5.2±2.7 (6)	15.6±11.2 (6)	7.6±5.5 (6)	12.0±4.4 (6)	3.4±2.3 (8)	21.4±17.9 (8)	3.1±1.5	2.8±3.0	6.2±2.5
21～24	7.5±0.9 (7)	28.4±10.6 (7)	10.4±4.6 (7)	17.3±9.3 (7)	3.7±1.1 (8)	23.6±7.3 (8)	3.7±1.3	1.9±1.0	7.0±2.8
25～28	8.9±3.2 (6)	38.1±7.4 (6)	13.8±3.4 (6)	29.0±21.6 (6)	5.7±3.1 (6)	29.9±16.9 (6)	4.2±1.4	2.0±1.3	6.0±4.7
29～32	8.9±3.0 (5)	36.3±17.9 (5)	21.9±12.9 (5)	50.8±27.2 (5)	6.4±2.6 (5)	50.8±27.2 (5)	4.2±1.6	2.1±0.7	7.9±2.4
33～36	9.9±3.6 (5)	63.9±23.2 (5)	28.0±8.9 (5)	57.3±28.1 (5)	15.9±5.9 (5)	141.9±58.9 (5)	6.8±3.0	2.1±0.4	9.3±2.3
37～40	11.0±3.2 (26)	84.5±36.8 (26)	28.1±12.7 (26)	78.4±48.0 (26)	15.9±5.5 (26)	125.2±72.9 (26)	7.6±2.7	3.0±1.8	7.9±3.6
41～42	14.7±6.1 (10)	81.6±45.5 (10)	30.1±13.9 (10)	95.9±40.3 (10)	15.4±6.3 (10)	129.3±75.7 (10)	6.2±2.9	3.9±2.1	9.1±4.2

( ); Number of determination

図2 Plasma levels of free and conjugated estrone in maternal peripheral vein

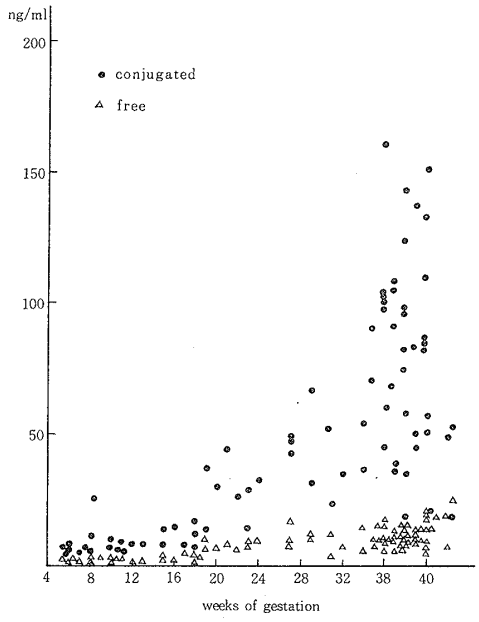
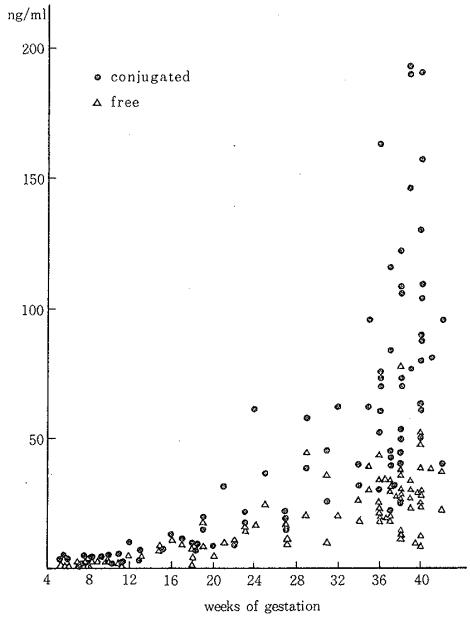


図3 Plasma levels of free and conjugated estradiol in maternal peripheral vein



2ng/ml で値としては E_1 と E_3 の中間値であり，以後妊娠週数と共に抱合型は E_1 及び E_3 と同様に増加するが，遊離型の増加傾向が E_1 や E_3 に比べれば著しいことが特徴であり，37～40週では FE_2 30ng/ml, CE_2 80ng/ml であつた．

以上の成績を更に明確にするために，E各分画について抱合型と遊離型の値の比 C/F を求めた．図5，6及び7に示す如く，E_1 と E_3 の C/F は E_2 に比べて妊娠経過を通じて平均2倍以上の高値を示し，抱合型の割合が大きいことを示している．E_1 と E_3 とを比較すると，E_1 は妊娠32週以後に C/F 値が急増するのに対し，E_3 は妊娠初

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図4　Plasma levels of free and conjugated estriol in maternal peripheral vein

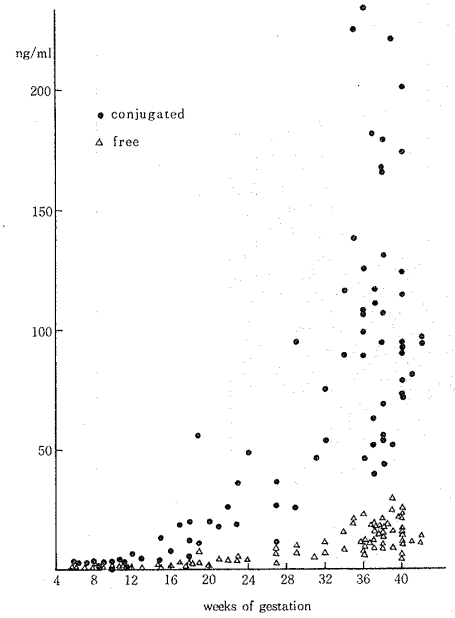


図5　Ratio of conjugated to free estrone in maternal peripheral blood

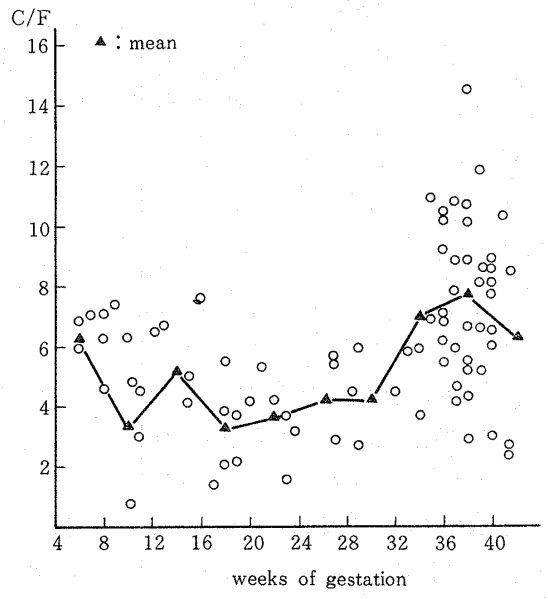


図6　Ratio of conjugated to free estradiol in maternal peripheral blood

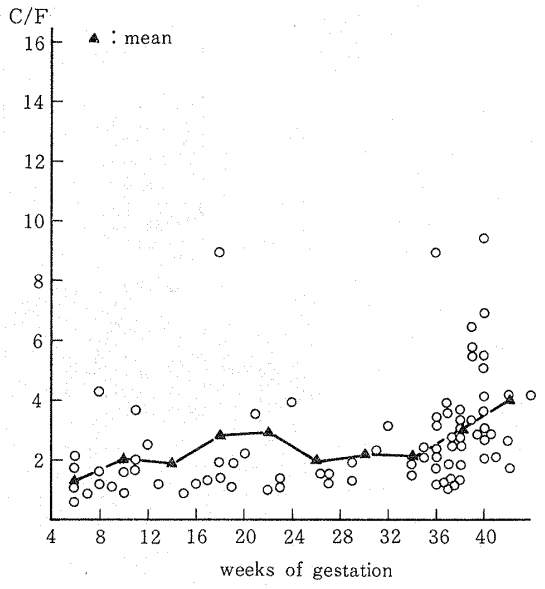
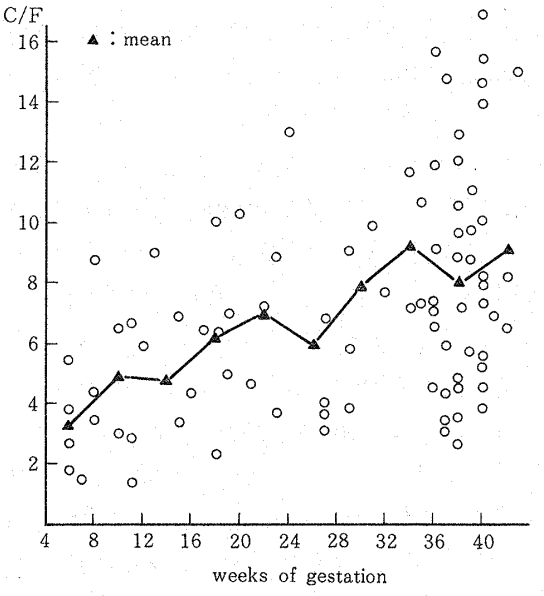


図7　Ratio of conjugated to free estriol in maternal peripheral blood



期よりほぼ一定の増加率で増加して妊娠末期にはC/F は8～9に達する．これに対し，E_2 の C/F 値は妊娠32週まではほぼ2.0の低値を保ち，その後に抱合型の増加に伴つて C/F 値は増大する(C/F 約4)．

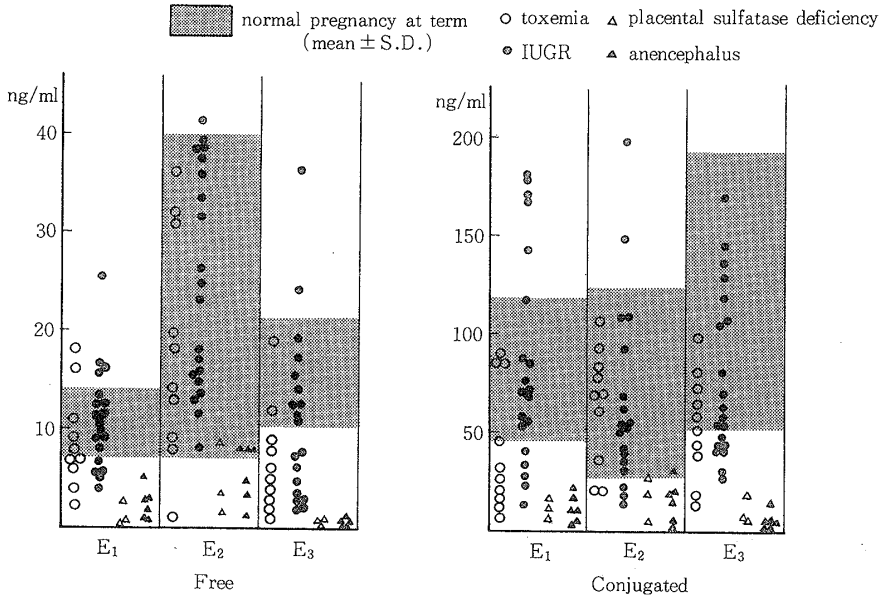
以上の成績から，1) 妊娠期間を通じて3分画とも漸増し，抱合型は遊離型に比べてほぼ2倍以上の高値を示すこと，2) 妊娠初期では遊離型の E_2 と抱合型の E_1 が比較的高値を示すこと，3) 妊娠末期には3分画とも著増するが，遊離型としては E_2 の増量が著しく，抱合型としては E_3 の増加が特に著しいことが特徴と云えよう．

(ii) 異常妊娠：母体尿中Eが比較的低値を示すことが多いとされている IUGR 妊娠20例及び

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図8 Estrogen levels in abnormal pregnancy at term



妊娠中毒症10例，並びに極端なE低値を示すことの知られている無脳児妊娠6例及び胎盤性 sulfatase 欠損症3例について，母体血中のE値を測定し正常妊娠例と比較した．図8に各群の測定値を妊娠36週以降のシャドーで示した正常値（平均±S.D.）と比較して示した．

妊娠中毒症及び中毒症を合併しない IUGR 妊娠例：両群ともEは低値の傾向があるが，遊離型に比べ抱合型E値は比較的高い．1） 中毒症では遊離型についてみると，E_1 及び E_2 は低値のものが多く，E_3 は特に低値のものが多い．抱合型も一般に低いが特に E_1 と E_3 は低値のものが多い．2） IUGR 妊娠では遊離型については中毒症と同じく E_1 や E_2 は比較的低値であり，特に E_3 で低値のものが多い．抱合型では3Eとも低値を示すものがかなりに認められる．両群では平均値で見た場合正常例平均に比べ，抱合型の低下が遊離型の低下より著しいが，両者の低下率には推計学的に有意差は認められなかつた．

無脳児妊娠と胎盤性 sulfatase 欠損症：両群とも3分画の遊離型及び抱合型ともに（正常値平均±S.D.）以下の著しい低値を示すものが大部分である．平均値の比較では遊離型並びに抱合型ともに E_3 値が特に正常群に比べて低値を示す．

表3 Concentrations of free and conjugated estrogens at delivery

		Maternal peripheral vein	Umbilical vein	Umbilical artery
Estrone	Free	10.4±1.3	20.7±6.3	4.2±1.6
	Conj.	113.4±12.6	90.0±26.9	64.4±7.9
Estradiol	Free	25.5±3.7	31.9±19.5	4.1±0.9
	Conj.	119.7±27.6	489.3±70.5	332.7±41.4
Estriol	Free	12.3±1.9	71.1±11.1	41.8±11.5
	Conj.	132.2±14.7	2,317.0 ±383.0	2,623.7 ±304.9

Figures are expressed as mean±SE ng/ml
Number of determination : 10

② 母体血中と臍帯動静脈血中E値との比較：（i）臍動脈血と母体血との比較：両者を比較すると総Eでは UA は MV に比し約7倍も高く，遊離型には差はないが，抱合型が特に UA に多い．3分画についてみると，E_1 及び E_2 に比べ E_3 は遊離型及び抱合型共に MV より UA に高く，特に遊離型の約3倍に対し，抱合型は18倍の高値を示す．一方，E_1 値は遊離型及び抱合型とも MV の方が高いが，E_2 値は遊離型が MV で UA の約6倍高く，抱合型は UA の方が約3倍高いことが目立つ．

（ii）臍動脈血と臍静脈血との比較：総E値は UA・UV 間に殆ど差異はなく，遊離型に比べ抱

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

合型は20～30倍も高値を示す．3分画についてみると抱合型については，E_1，E_2，E_3 ではそれぞれ差はないが，遊離型は UV の E_1 及び E_2 では UA に比べて5～8倍も高く，E_3 も UV に高い傾向がある（表3）．

以上の成績を小括すると，1）胎児血中総Eは母体血中より高く（7倍），特に E_3 値が母体血に比べはるかに高値を示すことは（約18倍），母体血中Eとくに E_3 が胎児—胎盤系より由来する事を示唆している．2）臍静脈血中の遊離型の E_1，E_2 が臍動脈血中に比し高いことは，胎盤で遊離型の E_1，E_2 が産生されていることを示唆している．3）遊離型 E_2 が臍動脈血中に比べて母体血中に高いとの成績，及び胎児血でも臍静脈血に高いとの成績は，この遊離型 E_2 は胎盤で産生されたのち一部は胎児側に一部は母体側に移行することを示唆している．

考　察

妊娠経過に伴い増量する血中Eについて遊離型又は総Eとして測定した報告はあるが，遊離型及び抱合型に分けてE3分画を同時に測定した報告はない．今回著者らは妊婦末梢血中及び分娩時臍帯動静脈血について，同一試料より E_1，E_2，E_3 を遊離型及び抱合型に分けて RIA を用いて測定した．

我々の遊離型についての測定値は従来の報告[4)8)19)]と妊娠前期ではやや高値である以外はほぼ同様であつた．

抱合型Eの妊娠中の動態を検した報告は比較的少ない．抱合型 E_1 については E_1・S を酸加水分解を用いて測定した Loriaux et al.[14)] の成績は我々の測定値とほぼ等しい．抱合型 E_3 については Mathur et al.[15)] の妊娠末期の血中遊離型 E_3 と抱合型 E_3 の測定成績（酸加水分解した後 fluorometry で測定）は我々の測定値より高値であるが，抱合型の遊離型に対する割合は我々の測定結果と同様であり，Goebelsmann et al.[10)] の妊娠末期の血中 E_3 の遊離型及び抱合型の測定値は今回の値とほぼ一致している．抱合型 E_2 についての報告は少ない．Adlercreutz et al.[7)] の GC-MS を用いた妊娠末期の pooled plasma についての遊離型 E_1，E_2，E_3 抱合型 E_1，E_3 の測定値は今回の値とほぼ等しいが，抱合型 E_2 は今回の測定値に比し1/10以下の低値である．これは，我々の測定法では Sephadex LH-20 column chromatography による E_2 の分離段階で 16α-hydroxyestrone 及び16-Ketoestradiol との完全な分離が困難で，E_2 分画にこれらのステロイドがある程度混在し，今回の E_3-16，17-dihemisuccinyl-BSA 抗血清を用いた RIA ではこれらも同時に測定していることによる可能性も否定出来ない．Adlercreutz et al.[7)] の報告による両ステロイドの合計値は今回の抱合型 E_2 測定値の約30%にあたる．

妊婦血中の E_1，E_2，E_3 は妊娠経過に伴い，遊離型及び抱合型の占める割合は各Eによつて異なつた動態を呈し，妊娠末期には E_1 で約80%，E_2 で約60%，E_3 で約90%が抱合型で存在している事が今回観察された．この様なEの種類により，また妊娠時期により血中の遊離型及び抱合型の占める割合が変化するという報告はなく，この事実はEの種類により胎児—胎盤系での生成パターンの異なること，及びその代謝過程が相違することを推測させる．従来Eは肝で抱合代謝され，尿あるいは糞便中に排泄されると考えられて来た．Honjo et al.[12)] はヒトで E_2 は腎において特異的に E_2-17G となり抱合排泄される事を明らかにし，また E_3 は腎で E_3-16G として抱合排泄される事を報告している．Goebelsmann et al.[10)] は妊娠末期の妊娠血中及び尿中における E_3 並びに E_3 の4種類の抱合型を測定し，血中では E_3；13.8%，E_3-3S・16G；35.2%，E_3-3S；10.2%，E_3-16G；14.8%，E_3-3S；26.0%で E_3-3S・16G の比が大きく，一方，尿中では E_3-3S・16G；2.8%，E_3-3G；28.8%，E_3-16G；63.6%，E_3-3S；4.8%で E_3-16G がほぼ2/3を占め血中と尿中で大きな差があること，この差は E_3 の抱合型の種類によつて結合蛋白との親和性が異なり，且つ各々の腎クリアランスに差が生ずる事から起ると報告している．Levitz et al.[13)] は羊水中の4種類の代表的な抱合型 E_3 を測定し，E_3-16G/E_3-3S・

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

16G 比が妊娠経過と供に増加する事を報告し，妊娠経過と供に胎児—胎盤系でのステロイド生成・代謝動態が変化していく事の一端を示している．Eの種類によつて抱合代謝過程が異なり，また妊娠週数が進むに従い遊離型及び抱合型の割合が変化することの機序は不明であるが，恐らくは胎児—胎盤の成長に伴うE生成能の変化，それに伴う蛋白合成能の変化，胎児—胎盤系におけるステロイドによるステロイド調節機構[18]などの因子が関与しているものと思われる．

分娩時の母体血及び臍帯動静脈血についてE 3分画を遊離型及び抱合型に分けて同時に測定した報告は極めて少ない．分娩時の母・児血中遊離型E値については，臍帯血における E_2 を除いて今回の成績は従来の報告[17]と良く一致している．E_2 については遊離型及び抱合型ともに他の報告に比べ高値であつたが，これは前述の理由によるものと思われる．臍帯血中に抱合型E，特に E_3 が多いとの成績は胎児各臓器中の sulfokinase 活性が高い事によると考えられる．臍静脈血中と臍動脈血中では各Eの抱合型に差がなく，また臍静脈血中と母体血中との各Eの抱合型の占める割合では E_1 を除き臍静脈血中の方が明らかに大きいことから，抱合化されたEが直ちに母体側に移行されるのではなく，胎児—胎盤内で循環している事が考えられる．

妊娠中毒症，IUGR 妊娠においては尿中の E_3 値が低値傾向をとる事が従来報告されている[3]が，血中 E，特に抱合型Eの動態については明らかでない．妊娠中毒症では母体腎機能の低下する場合があり，かかる例では胎児—胎盤系での E_3 生成能が正常であつても E_3 排泄は低下するから，血中 E_3 値の測定が意味を持つて来る．今回の成績では，遊離型及び抱合型の各Eが中毒症及び IUGR 例では正常域よりも低値を示すものが多いが，正常域内にあるものも少なくない．正常値の平均値を基準として遊離型及び抱合型の低下率を検すると，両疾患とも抱合型の低下率の方が大きかつたが推計学的には有意差はなかつた．遊離型Eの生成がともに低下している事は，両疾患では胎盤E産生の低下している事を示唆している．

極低E値を呈する疾患として知られている無脳児妊娠[16]並びに胎盤性 sulfatase 欠損症[6]での血中E抱合型についての報告はなく，これが極めて低値である事が初めて示された．

異常妊娠例について血中Eを抱合型と遊離型とに分けて測定することにより，E代謝の異常像の有無を検することは臨床上も大きな意義を持つことが予想出来る．今後抱合型の種類やその生成意義に関して更に検討を加えたい．

本論文要旨は第30回日本産婦人科学会学術講演会において発表した．

文　献

1. **牧野拓雄，神戸川明，国分知子**：Radioimmunoassay による尿および羊水中の三分画測定法．日内分泌誌，50：788，1974.
2. **中山徹也**：産婦人科領域における estrogen の代謝と意義に関する研究．日産婦誌，17：15，1965.
3. **中山徹也，矢内原巧**：尿中エストリオール測定法の進歩．現代産婦人科学大系<年刊追補>1976 A：227，中山書店，東京，1976.
4. **上原一浩**：Radioimmunoassay による，妊娠時血中 Estrone, Estradiol, Estriol の動態の研究．日産婦誌，25：573，1973.
5. **矢内原巧**：胎児—胎盤系ホルモンよりみた胎児情報．第20回日本医学会総会会誌，539，1979.
6. **矢内原巧，高山照雄，斉藤　裕，平戸久美子，中山徹也，福島安義，堀口雅子，石原　力，高橋亨正，田部井徹**：胎盤性 Sulfatase 欠損症の二例．日産婦誌，31：361，1979.
7. *Adlercreutz, H., Ikonen, M. and Luu Kainen, T.*: Gas chromatographic and mass spectrometric indentification of oestrogens in plasma of pregnant women and in cord plasma. Scand. J. Clin. Lab. Invest., Suppl. 110: 128, 1969.
8. *Cohen, E. and Cohen, H.*: A radioimmunoassay for plasma unconjugated estrogens in normal pregnancy. Am. J. Obstet. Gynec., 118: 200, 1974.
9. *Diczfalusy, E.*: Steroid metabolism in the feto-placental unit. The feto-placental unit. 65, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1969.
10. *Goebelsmann, U., Chen, L.-C., Saga, M., Nakamura, R.M. and Jaffe, R.B.*: Plasma concentra-

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

tion and protein binding of oestriol and its conjugates in pregnancy. Acta Endocrinol., 74: 592, 1973.
11. *Gurpide, E., Giebenhain, M.E., Tseng, L. and Kelly, W.G.:* Radioimmunoassay for estrogens in human pregnancy urine, plasma, and amniotic fluid. Am. J. Obstet. Gynecol., 109: 897, 1971.
12. *Honjo, H., Barua, N., Osawa, Y., Kirdani, R.Y. and Sandberg, A.A.:* Studies on phenolic steroids in huamn subjects. XX. In vivo conjugation and metabolism of estradiol-17 in the human kidney. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43: 1294, 1976.
13. *Levitz, M., Jirku, H., Kadner, S. and Young, B.K.:* Estriol conjugates in body fluids in late human pregnancy. J. Steroid. Biochem., 6: 663, 1975.
14. *Loriaux, D.L., Ruder, H.J., Knab, D.R. and Lipsett, M.B.:* Estrone in human pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 36: 1079, 1973.
15. *Mathur, R.S., Leaming, A.B. and Williamson, H.O.:* An assessment of "free" and conjugated estriol in uncomplicated and complecated pregnancy plasma. Am. J. Obstet. Gynecol., 117: 316, 1973.
16. *Nakayama, T., Arai, K., Yanaihara, T., Tabei, T., Satoh, K. and Nagatomi, K.:* Oestrogen metabolism in anencephalus. Acta Endocrinol., 55: 369, 1967.
17. *Sarda, I.R. and Gorwill, R.H.:* Hormonal studies in pregnancy. I. Total unconjugated estrogens in maternal peripheral vein, cord vein, and cord artery serum at delivery. Am. J. Obstet. Gynecol., 124: 234, 1976.
18. *Townsley, J.D., Scheel, D.A. and Rubin, E.L.:* Inhibition of steroid-3 sulfatase by estrogenous steroids. A possible mechanism controlling placental estrogen synthesis from conjugated precursours. J. Clin. Endocrinol., 31: 670, 1970.
19. *Tulchinsky, D., Hobel, C.J., Yeager, E. and Marshall, J.R.:* Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 112: 1096, 1972.
20. *Wu, C.-H. and Lyndy, L.E.:* Radioimmunoassay of plasma estrogens. Steroids, 18: 91, 1971.

(No. 4664 昭55・2・7受付)

NII-Electronic Library Service