

ヒト妊娠・分娩時における Prostaglandins (PG) の

動態と関与に関する研究

—血中, 羊水中, 尿中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 代謝物の変動および子宮筋, 羊膜, 脱落膜における PGE, F 産生動態—

東京大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 坂元正一教授)

安水 洗彦

Prostaglandins in Human Pregnancy and Labor

—Studies on the Levels of $\text{PGF}_{2\alpha}$ Metabolites and in vitro Production of PGE and PGF by Uterus and Placenta during Human Pregnancy and Labor—

Takehiko YASUMIZU

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

(Director: Prof. Shoichi Sakamoto)

概要 Prostaglandin (PG) E, F のヒト妊娠, 分娩への関与を明らかにするため以下の実験を行った。

1. $\text{PGF}_{2\alpha}$ の産生動態を知る目的で, $\text{PGF}_{2\alpha}$ の血中主要代謝物 13,14-dihydro-15-keto- $\text{PGF}_{2\alpha}$ (dhk- $\text{PGF}_{2\alpha}$) の radioimmunoassay による測定法を確立し, 26名の正常妊婦の妊娠, 分娩, 産褥期の母体末梢血および羊水, 臍帯動静脈血中の dhk- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度を測定した。また $\text{PGF}_{2\alpha}$ 尿中主要代謝物 5, 7-dihydroxy-11-keto-tetranorprosta-1, 16-dioic acid ($\text{PGF}_{2\alpha}$ -MUM) の濃度, 時間排泄量も同時に測定した。2. 24名の妊婦から得た子宮筋, 脱落膜, 羊膜の incubation を行い, 陣痛発来前後の PGE, F の産生能について検討した。その結果, 1) dhk- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 測定法は精度, 再現性とも満足すべきものであつた。2) 母体血中 dhk- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 値, $\text{PGF}_{2\alpha}$ -MUM 時間排泄量とも陣痛開始以前はほとんど変化はみられないが, 陣痛発来とともに有意の上昇 ($p < 0.005$) をみせ, 分娩周辺で最高となり, 分娩後は低下する。3) 分娩時採取した臍帯動静脈中の dhk- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 値は母体末梢血中値と有意の差はなかつた。しかし羊水中の濃度はこれらより有意に高い ($p < 0.001$)。4) 羊水中の dhk- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 値も分娩時は陣痛開始以前より有意に高い ($p < 0.01$)。5) PGE 産生能は羊膜が子宮筋, 脱落膜より有意に高い ($p < 0.005$) が陣痛の有無による変化はいずれの組織でも認められなかつた。6) PGF は子宮筋, 脱落膜で陣痛発来後にそれぞれ有意の ($p < 0.005$, $p < 0.05$) 産生増加がみられた。特に陣痛発来時では, 子宮筋の PGF 産生は羊膜 ($p < 0.025$), 脱落膜 ($p < 0.005$) より有意に高い。

以上, ヒト分娩時に $\text{PGF}_{2\alpha}$ の顕著な産生増加が起ること, かつその産生に子宮筋の関与が大であることが明らかとなり, $\text{PGF}_{2\alpha}$ がヒト分娩を進行させる因子として重要な役割を演じていることが示唆された。

Synopsis In order to study the relationship between labor and prostaglandin (PG) production, 13,14-dihydro 15-keto-prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ (dhk- $\text{PGF}_{2\alpha}$) in plasma and amniotic fluid and 5 α ,7 α -dihydroxy 11-keto tetranor-prostane 1,16-dioic acid (the main urinary metabolite of $\text{PGF}_{2\alpha}$ [$\text{PGF}_{2\alpha}$ MUM]) in urine were measured by radioimmunoassay in 26 patients during pregnancy, labor and puerperium. In vitro PG production was investigated in the myometrium, decidua and amnion, obtained at term from 17 patients (9 before and 8 in labor) in cesarean section and from 7 in vaginal delivery.

The radioimmunoassay newly developed for dhk- $\text{PGF}_{2\alpha}$ was satisfactory in its accuracy, precision, and sensitivity. During pregnancy, no increase in plasma dhk- $\text{PGF}_{2\alpha}$ (ng/ml) and $\text{PGF}_{2\alpha}$ MUM excretion ($\mu\text{g}/\text{hour}$) was detected as delivery approached. But they elevated significantly around parturition ($p < 0.005$), and decreased subsequently. A significant elevation of dhk- $\text{PGF}_{2\alpha}$ was found in amniotic fluid at delivery ($p < 0.01$).

PGE production was constant regardless of uterine contraction in three tissues tested, with the amnion

showing the highest activity ($p < 0.005$). PGF production increased remarkably in association with uterine contraction in the myometrium and decidua. The myometrium showed the highest activity to produce PGF among three tissues during labor ($p < 0.025$).

These results indicate that the production of PGF_{2 α} is remarkably increased during labor, and the myometrium appears to be the main source of PGF_{2 α} .

Key words: Prostaglandin F_{2 α} metabolite • In vitro prostaglandin production • Myometrium • Placenta • Human pregnancy and labor

緒 言

1930年 Kurzrock & Lieb によつて、精液中に発見された Prostaglandin (PG) は現在 PGA から I までの9種類とその一族として Thromboxane (TX) が知られている。なかでも PGE, F 系は初期より研究が進められ、primary PG とも呼ばれている。PGE, F は平滑筋に対し強力な活性を持ち、特にその妊娠子宮収縮作用は強く、産婦人科領域において分娩誘発、治療的流産への臨床応用がなされている。このような PGE, F 系の妊娠子宮に対する作用が生理的なものであるか否かを知るため、ヒト妊娠、分娩時の血中、羊水中の PGE, F 濃度の変化についていくつかの報告がなされて来た。しかし、それらの報告は PGE, F が分娩現象に関与している可能性を示唆しているものの、必ずしも結論の統一はみていない。例えば分娩進行に伴う PGF_{2 α} の羊水中の増加については諸家の報告はほぼ一致しているが^{14) 18) 22) 29)}、末梢血中については Salmon et al.²⁹⁾、Hiraly et al.¹⁵⁾ は分娩時の血中 PGF_{2 α} の上昇を報告し、Hiller et al.¹⁴⁾、Henmann et al.¹²⁾ らは上昇を認め得ないと報告しているように一致をみていない。PGE についても子宮収縮時¹⁶⁾、分娩第2期¹³⁾ に血中 PGE 値は上昇するとの報告がある一方、変化は認められないという成績もある²²⁾。このような成績の不一致から PGE, F のヒト分娩への関与は未だ明らかでなく、その解明のためには、まず PG 産生変化をより正確に示す indicator を用いて妊娠、分娩時の PG 産生動態を明らかにすること、更に局所での PG 産生変化を明らかにすることが必要である。

母体末梢血中の PGE, F 値が PG 産生変化の indicator になりえないのは、その測定法の問題もさることながら、それ以上に PGE, F が血中

で不安定であること、更に非常に速く代謝されるため、局所での産生量に比例して血中濃度が必ずしも上昇しない等の理由によるものである¹³⁾。PGE, PGF とも生体内では同一経路で代謝され、血中半減期は1分以内とされている³¹⁾。PGF_{2 α} は肺、腎を始め各組織に存在する 15-hydroxy-PG-dehydrogenase, PG- Δ^13 -reductase などにより、15-keto-PGF_{2 α} , 13, 14-dihydro-15-keto-PGF_{2 α} , 13, 14-dihydro-PGF_{2 α} へと代謝される³⁰⁾。次いで主として肝で β 酸化、 ω 酸化を受け炭素数16個の dicarboxylic acid として尿中に排泄されるが、なかでも主要なものとして 5 α , 7 α -dihydroxy-11-keto-tetranorprosta-1, 16-dioic acid は尿中 PGF_{2 α} 主要代謝物 (PGF_{2 α} -MUM; the main urinary metabolite of PGF_{2 α}) と称されている⁷⁾。

これら PGF_{2 α} の代謝物のうち血中に存在する 13, 14-dihydro-15-keto-PGF_{2 α} (dhk-PGF_{2 α}) は半減期8分と他の代謝物より安定で、そのため血中に蓄積される傾向がある³¹⁾。また PGF_{2 α} と異なり、dhk-PGF_{2 α} は血清または血漿分離中に血小板や血球から産生されない。これらの理由から、dhk-PGF_{2 α} の測定値は生体内での PGF_{2 α} の産生量をより正確に反映すると考えられる。他方尿中代謝物 PGF_{2 α} -MUM は最終代謝物であるため産生時間と排泄時間の間に time lag があり、瞬時変化を知るためには不適當であるが、PGF_{2 α} のある単位時間での産生量を観察するには便利である¹¹⁾。以上より分娩時における PGE, F_{2 α} の産生量の変化を知るためには、母体末梢血中の PGE, F_{2 α} の測定より、それらの代謝物を測定する方が合理的である。しかし、PGE の代謝物は不安定で測定が極めて困難とされており、本研究では PGF_{2 α} の血中、尿中主要代謝物—dhk-PGF_{2 α} , PGF_{2 α} -MUM を妊娠、分娩時に測定し PGF_{2 α} の

ヒト分娩への関与を検討した。

一方、PG は各種動物の生体内に広く分布し³⁴⁾、種々の組織で生合成されている²⁾。分娩進行に伴う羊水中の PGF_{2α} の著増は^{14) 18) 22) 29)}、胎児-胎盤-子宮系での PG の産生を示唆するものの、その主要産生部位については明らかにされていない。これまでの報告では Karim et al.¹⁷⁾、Gustavii⁹⁾ は脱落膜を、MacDonald et al.²⁵⁾、Keirse et al.²⁰⁾ は卵膜胎児側(羊膜、絨毛膜)を、Williman et al.³⁵⁾ は子宮筋を PG 主要産生部位であるとしている。本研究では、主要産生部位および局所での PG 産生動態を明確にするため、子宮筋、脱落膜、羊膜の組織片を用いた incubation 実験を行い、それらの組織での陣痛発来前後の PG 産生能について検討した。

研究方法

I. 対象および検体採取法

1) 測定用検体

すべての PG 濃度測定用検体は、東大病院産科外来を受診した正常妊婦より妊娠中、分娩時、産褥時に採取した。血液は総て血漿として dhk-PGF_{2α} 測定に供した。まず無作為に妊娠月数別に 5~10名、計61名の妊婦より採血した。他方、承認が得られた妊婦26名より以下の方法で連続的に検体を採取した。

妊娠後期に 1~2回、24時間尿を採取。陣痛開始で入院後、分娩前後にわたり 2~5時間の間隔で分娩 22~26時間まで Forley catheter を用い採尿した。この26名のうち10名から分娩開始前に 1~2回、分娩第1期(子宮口開大3cm 以内)、分娩第2期(子宮口全開大)、児娩出時、分娩2時間後、分娩後 1~3日にそれぞれ採血。分娩時には、羊水臍帯動静脈血も採取した。また他の8名から、分娩第1期後半~分娩第2期にトーツ C-700型分娩監視装置により陣痛を外測しつつ30秒毎に6回、間歇的に採血を行った。

2) incubation 実験用検体

incubation 実験のため、妊娠38週以降の母体合併症のない帝王切開例計17例(陣痛既発来例8例、未発来例9例)より、手術時に羊膜、脱落

膜、子宮筋を採取した。同時に正常経過をたどった分娩例(7例)から、分娩時に羊膜、脱落膜を採取した。上記24例中には体重2,500g 未満の低出生体重児及び重症仮死例は含まれていない。非妊対照例としては正常の基礎体温像を示した非妊婦人6例(卵胞期3例、黄体期3例)より開腹手術時子宮筋を採取した。

II. incubation 実験法

採取した組織は直ちに 4°C生理食塩水にて洗浄し、血液成分を出来るだけ除去した後、数 mm の大きさに細切し、1検体につき100mg の組織片を3つずつ作製した。これらを1ml の Krebs-Ringer-bicarbonate 液(pH 7.4)中で95% O₂、5% CO₂の条件下で、37°C、15分間の preincubation 後、同条件下で60分間の incubation を行つた。incubation medium 0.5ml を1.5ml の氷冷した0.5% formic acid-ethanol 溶液中に移し、PGE、F 測定に供した。残りの組織は組織中の蛋白量測定のため使用した。

III. 測定方法

1) 13, 14-dihydro-15-keto-PGF_{2α} (dhk-PGF_{2α}) の測定

(a) 分離ならびに精製

回収率測定のため 5, 6, 8, 11, 14 (n)-³H-dhk-PGF_{2α} (approx, 3,000dpm, 85Ci/mmol, Radiochemical center Amersham) を加えた検体(血漿1.5ml, 羊水1.0ml)を 1N 塩酸にて pH 3.0に酸性化し、5倍量の ethyl acetate にて2度抽出。ethyl acetate分画を N₂ ガスにて蒸発乾固させ、残渣を90% methanolpetroleum ether (1:1)にて分配し、90% methanol 分画を蒸発乾固、これを 1g の silicic acid (Mallincrodt 100mesh) column chromatography にて展開した。溶媒として 1) benzene-ethyl acetate-methanol (60:40:0.5) 14 ml, 2) benzen-ethyl acetate-methanol(60:40:4.5) 10ml を用い、2)の溶媒にて溶出される dhk-PGF_{2α} を radioimmunoassay にて測定した。

(b) Radioimmunoassay

assay buffer (0.1M phosphate buffer, pH 7.4, 0.15M NaCl, 0.1% gelatin) 0.2ml 中に、検体

と ^3H -dhk-PGF_{2α} (approx, 6000dpm) を溶解し, dhk-PGF_{2α} 抗血清 (1,500倍希釈) を含む同 buffer 0.1ml を加え, 37°Cにて60分 incubate した. 次いで dextran-coated-charcoal 懸濁液 (Norit A: 5g, dextran T40: 0.5g, assay buffer: 100ml) 0.1 ml を加え 4°Cにて10分間放置し, free の dhk-PGF_{2α} を吸着させ遠沈. 上清0.2ml を Bray-scintillator 10ml に混じ, Aloka liquid scintillation counter (model 653) にて count した. 同時に標準 dhk-PGF_{2α} 0.02~10ng の範囲で standard curve を作成し試料中の dhk-PGF_{2α} 量を求めた.

dhk-PGF_{2α} 抗血清は米国 Upjohn 社の Kirton 博士から供与されたもので, 13, 14-dihydro-15-keto-PGF_{2α} (dhk-PGF_{2α}) 15-keto-PGF_{2α}, 13, 14-dihydro-PGF_{2α}, PGF_{2α}, その他 (PGE, および arachidonic acid 等) にそれぞれ100%, 20%, 1%, 0.5%, 0.1% 以下, 0.01% 以下の cross reactivity をもつ. しかし, この抗血清は dhk-PGF_{2α} と dhk-PGF_{1α} の識別はできないため, 本論文における dhk-PGF_{2α} 値は dhk-PGF 値と同義である.

2) 尿中 PGF_{2α} 代謝物 (PGF_{2α}-MUM) ならびに PGE, PGF の測定

PGF_{2α}-MUM は Ohki et al.²⁷⁾ の方法で, incubation medium 中の PGE, PGF は Kinoshita, Satoh et al. の方法²²⁾ に従って radioimmunoassay で測定した. 組織蛋白量は組織200mg を 4°C, 4ml の生理食塩水中で homogenize し, Lowry et al. の方法²⁴⁾ にて測定した.

測定結果の推計学的処理は Student's t test および Welch test にて行つた.

成 績

I. 13, 14-dihydro-15-keto-PGF_{2α} (dhk-PGF_{2α}) 測定法の精度ならびに再現性

測定法の精度は 2ml の非妊女子血漿および 2ml の生理食塩水に 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0ng の dhk-PGF_{2α} を加えて測定することにより検定した. 結果は表1に示すように満足すべきものであつた. また同一血漿を用いた intra-assay-coefficient of variation (CV) は9.2% (n=6), inter-assay-CV

表1 Accuracy test for 13,14-dihydro 15-keto PGF_{2α} radioimmunoassay

Added amounts of dhk PGF _{2α} (ng)	Saline (ng/ml)		Plasma (ng/ml)	
	Mean ± SD	Recovery (%)	Mean ± SD	Recovery (%)
0	0		0.28 ± 0.06	
0.5	0.48 ± 0.06	95	0.74 ± 0.04	92
1.0	0.98 ± 0.10	98	1.12 ± 0.06	84
2.0	1.91 ± 0.04	96	2.16 ± 0.26	94
3.0	2.80 ± 0.26	93	3.22 ± 0.28	98

Each value represents the mean of four experiments in duplicate

は10.8% (n=10) であり, dhk-PGF_{2α} の測定限度は30pg であつた.

II. 妊娠・分娩時の PGF_{2α} 代謝物の動態

1) 血中 dhk-PGF_{2α} 値

(a) 妊娠時

妊娠各期に採取した61検体 (20症例より採取) 中の dhk-PGF_{2α} 値は0.23~0.49ng/ml で分娩に向つての上昇は観察されなかつた (表2).

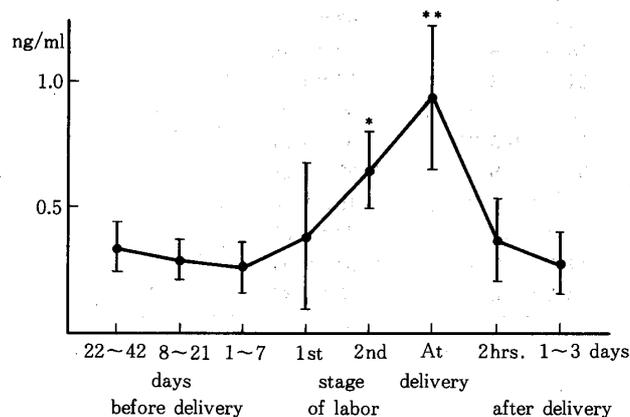
表2 Plasma levels of 13,14-dihydro 15-keto PGF_{2α} during pregnancy

Gestational weeks	ng/ml (mean ± SD)	No. of samples
8~11	0.23 ± 0.04	6
12~15	0.42 ± 0.14	8
16~19	0.49 ± 0.28	8
20~23	0.39 ± 0.13	5
24~27	0.35 ± 0.17	8
28~31	0.41 ± 0.20	8
32~35	0.48 ± 0.20	10
36~39	0.32 ± 0.08	8

(b) 分娩時

分娩時および分娩前後の dhk-PGF_{2α} 値は図1に示すように, 分娩前42~22日, 21~8日, 7~1日についてはほぼ一定で, それぞれ0.34 ± 0.10 ng/ml (mean ± S.D.) (n=5), 0.29 ± 0.08 (n=6), 0.26 ± 0.10 (n=5) であるが, 陣痛が発来するとともに分娩第1期0.38 ± 0.29ng/ml (n=10), 分娩第2期0.64 ± 0.15ng/ml (n=8) と上昇し, 児娩出時に0.88 ± 0.27ng/ml と最高値をとる. 分娩第2期と分娩時の値はそれぞれ p < 0.025, p < 0.005の危険率をもつて他の時期より有意に高い. 分娩2時間後には分娩第1期とほぼ同じ0.36 ±

図1 Changes in the levels of 13,14-dihydro 15-keto PGF_{2α} (mean±SD) in maternal peripheral venous plasma during pregnancy, labor, and puerperium. *,**Differs significantly from the other levels (*p<0.025), (**p<0.005).



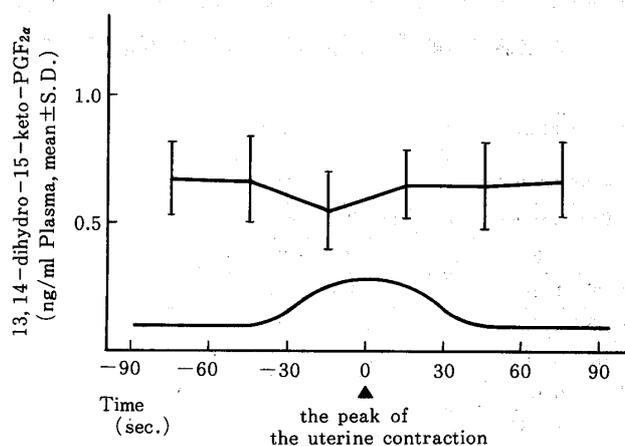
0.16ng/ml (n=10) まで下降し、分娩1～3日後は0.27±0.12ng/ml (n=8) で分娩前の値に復する。

分娩時採取した臍帯血中の dhk-PGF_{2α} 値は表3に示すように母体血中値との間に有意の差は認められなかつた。

(c) 子宮収縮時

8名の妊婦を対象として観察した陣痛発作と母体末梢血中 dhk-PGF_{2α} の関係を図2に示した。血中 dhk-PGF_{2α} 濃度は0.55～0.67ng/ml であり、子宮収縮に一致する dhk-PGF_{2α} 値の変化は観察されなかつた。

図2 Levels of 13,14-dihydro-15-keto-PGF_{2α} in peripheral venous plasma in relation to uterine contraction



2) 羊水中 dhk-PGF_{2α} 値

児娩出時採取した羊水中の dhk-PGF_{2α} 値は母体末梢血、臍帯動静脈血中値に比し有意(p>0.001)に高い(表3)。一方陣痛発来以前の羊水中 dhk-PGF_{2α} を測定するために、医学的適応(Rh不適合妊娠等)のある8例から37週以前に経腹的にまた計画分娩希望の4例から陣痛発来前に経膈的に、羊水を採取した。結果は表4に示すように児娩出時の値は陣痛発来前に比し有意(p<0.01)に高かつた。

表3 Levels of 13,14-dihydro 15-keto PGF_{2α} in plasma and amniotic fluid at delivery

Time	ng/ml (mean±SD)	No. of samples
Maternal peripheral blood	0.88±0.27	10
Umbilical arterial blood	0.71±0.26	9
Umbilical venous blood	0.67±0.26	9
Amniotic fluid	6.16±2.40*	9

* Differs significantly (P<0.001) from the three values above

3) 尿中 PGF_{2α} 主要代謝物 (PGF_{2α}-MUM) 値

26名より採取した112検体につき PGF_{2α}-MUM 濃度 (ng/ml) と時間排泄量 (μg/hour) を検討した(表5)。分娩前の値は1日蓄尿であるが、日内変動は考慮せず、時間排泄量で表現した。また分娩中から分娩後の尿量にはかなりの個人差がみられた。PGF_{2α}-MUM 値は陣痛が発来するまでは変動は少ないが、陣痛発来に伴って上昇し、分娩第1期は1.06μg/hour (42.3ng/ml) となり、分娩開始前に比し有意に高い(p<0.01)。分娩後0～2時間に最高値7.6μg/hour (158.0ng/ml) に達し、分娩前、分娩・第1期より有意の上昇をみた(p<0.005)。

その後は2.37μg/hour (56.7ng/ml) にまで下降

表4 Levels of 13,14-dihydro 15-keto PGF_{2α} in amniotic fluid before and at delivery

	ng/ml (mean±SD)	No. of samples
3~4 wk. before delivery	0.95±0.35	8
Shortly before onset of labor	0.89±0.21	4
At delivery	6.16±2.40*	9

* Differs significantly (P<0.01) from the two values above

表5 Urine volume, concentration, and hourly excretion of PGF_{2α} MUM (mean±SD) during pregnancy, labor, and puerperium

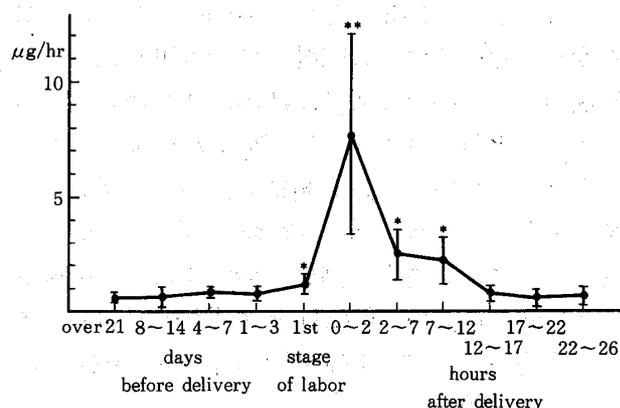
Time	Urine volume	Concentration (ng/ml)	Hourly excretion (μg/hour)	No. of samples
More than 21 days before delivery	950±212 ml/day	17.9± 0.1	0.59±0.20	7
8~14 days before delivery	1,068±149 ml/day	15.9± 14.0	0.62±0.40	6
4~7 days before delivery	1,110±336 ml/day	18.6± 8.5	0.79±0.16	6
1~3 days before delivery	819±378 ml/day	24.0± 12.2	0.73±0.32	13
First stage of labor	86±120 ml/3 hr.	42.3± 21.5*	1.06±0.45*	16
0~2 hr. after delivery	124± 86 ml/2 hr.	158.0±105.2†	7.64±4.31†	25
2~7 hr. after delivery	240±160 ml/5 hr.	56.7± 38.5*	2.37±1.08*	7
7~12 hr. after delivery	314±169 ml/5 hr.	37.7± 16.2*	2.18±1.04*	5
12~17 hr. after delivery	180± 66 ml/5 hr.	17.4± 11.4	0.70±0.27	6
17~22 hr. after delivery	210±122 ml/5 hr.	14.7± 9.4	0.53±0.41	5
22~26 hr. after delivery	230±102 ml/5 hr.	13.2± 6.5	0.63±0.41	16

* Differs significantly (P<0.01) from all other values

† Differs significantly (P<0.005) from all other values

し、分娩12時間後までは同程度の値をとる。

この値も分娩開始前、分娩12時間以降の値よりもなお高値である (p<0.01)。分娩後12時間を過ぎた時点から、PGF_{2α}-MUM 排泄量は分娩開始前の値に復した (図3)。

図3 The hourly excretion of PGF_{2α} MUM (mean±SD) during pregnancy, labor and puerperium

Ⅲ. 脱落膜, 羊膜, 子宮筋の PGE, F 産生能
各組織による PGE, F の1時間当りの産生量を ng/10mg protein で表わし, 表6に示す. 各組織の蛋白含有量 (mean±S.D.) は脱落膜 63.08±9.72mg/lg wet tissue, 羊膜 32.25±8.19mg/lg wet tissue, 子宮筋 65.05±13.15mg/lg wet tissue で羊膜の蛋白含有量は他に比し少ない. PG 生合成酵素は蛋白質であり, 各組織の PG 産生能を比較するためには蛋白量当りの産生量を用いた方が合理的と思われる. 本研究では PG 産生量は単位蛋白量あたりについて検討した.

PGE の各組織における産生量は, 陣痛の有無で影響をうけなかつた. 陣痛の有無に関係なく羊膜での PGE 産生量は子宮筋, 脱落膜より有意に高く (p<0.005), また子宮筋は脱落膜より有意に高値であつた (p<0.05) (図4). PGF は子宮筋と脱落膜で陣痛発来後にそれぞれ有意に (p<

表6 Hourly production of PGE and F by the decidua, amnion and myometrium

		Contraction (-)		Contraction (+)		At delivery	
		ng/10mg protein	n	ng/10mg protein	n	ng/10mg protein	n
Decidua	PGE	0.70±0.37	6	0.63±0.38	6	0.48±0.29	7
	PGF	1.92±1.20		4.36±1.46		1.80±1.74	
Amnion	PGE	7.22±4.46	6	11.55±2.03	6	12.14±4.09	7
	PGF	13.08±5.02		11.67±5.66		11.82±2.57	
Myometrium	PGE	1.97±1.00	9	2.04±0.63	8		
	PGF	8.61±2.60		23.39±12.82			

図4 Hourly PGE production mean±SD by the decidua, amnion and myometrium

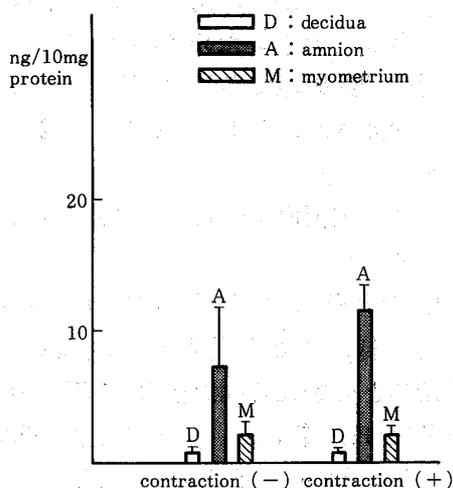
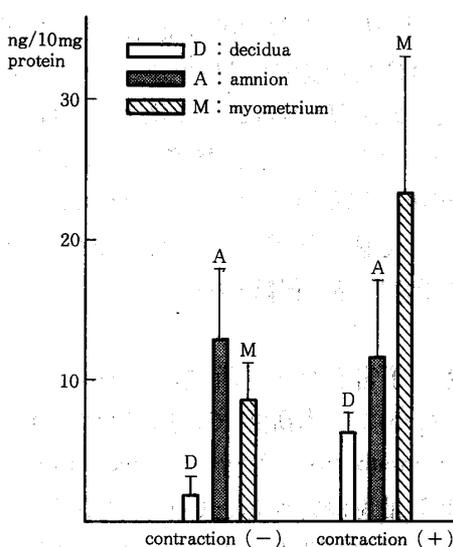


図5 Hourly PGF production mean±SD by the decidua, amnion and myometrium



0.005, $p < 0.05$) 産生増加がみられ, 特に子宮筋では2.7倍の産生増加率を示し, 陣痛発来時に子宮筋, 脱落膜で PGF の産生機構に変化が起つていることが示唆された (図5).

各組織別にみると, 羊膜では PGE, F とともに産生能は高く, 特に PGE 産生は他の組織に比し有意に高い ($p < 0.005$). しかし PGE, F 産生とも陣痛の有無による差はない. 子宮筋では陣痛の有無にかかわらず PGE より PGF の産生が有意に高く ($p < 0.0025$), 陣痛のないときの PGF/PGE 比は 4.4 であるが, 陣痛発来後は 11.7 と上昇し PGF の産生変化が著明であることを示している.

非妊子宮筋 (6例) による PGE, F の産生量 (mean±S.D.) はそれぞれ 0.70 ± 0.53 ng/10mg protein/hour, 4.64 ± 2.15 ng/10mg protein/hour で, この値と妊娠子宮筋の陣痛発来前のものと比較すると, PGE, F とともにそれぞれ有意に ($p < 0.025$, $p < 0.01$) 妊娠子宮筋の産生量が高い. これは妊娠による子宮筋での PG 産生機構の変化を示唆している. 脱落膜は子宮筋と同様, 陣痛発来後に PGF の産生の増加を認めた ($p < 0.05$). しかし, 脱落膜の PGE, F 産生量は陣痛に関係なく羊膜, 子宮筋より有意に低い ($p < 0.025$).

考察

dhk-PGF_{2α} の radioimmunoassay を新たに開発した.

その accuracy, precision, sensitivity はいずれも満足すべきものであつた. 抗血清は 15-Keto PGF_{2α} と 20% の交叉反応があるが, 他の PG との交叉反応はほとんどない. 我々が使用した chromatography 系では 15-keto-PGF_{2α} と dhk-PGF_{2α} との分離は充分ではないが, Granström⁸⁾ の報告では 15-Keto PGF_{2α} の血中値は dhk-PGF_{2α} 値より充分低いので交叉反応はほとんど無視しうる. 但し PGF_{1α} 代謝物と PGF_{2α} 代謝物は本研究で用いた抗血清によつては識別は不可能で本論文の dhk-PGF_{2α} 値は dhk-PGF 値と同義である.

本研究で行つた PGF_{2α} 代謝物の測定により, 陣痛発来に伴い血中, 羊水中の dhk-PGF_{2α}, 尿中の PGF_{2α}-MUM は著しく上昇することが明らかになつた. direct radioimmunoassay を用い, Cornette は非妊婦人の血中 dhk-PGF_{2α} 値が 1.4 ± 0.1 ng/ml であると報告しているが⁹⁾, 妊娠期間中の母体血中 dhk-PGF_{2α} 値を radioimmunoassay によつて測定した報告はない. また gas chromatography-mass spectrometry を用いた報告も $0.03 \sim 0.5$ ng/ml^{5) 6) 32)} と一定でなく, またその変動に関しても一様ではない.

血中 PGF_{2α} 値もこれまで発表された報告をみると, 分娩が近づくとつれての上昇はしていない.^{10) 12) 22)} 本研究でも末梢血中 dhk-PGF_{2α} 値には妊娠週数の進行につれての変動は認められな

つた。しかし、ひとたび陣痛が始まると、血中 dhk-PGF_{2α} 値は分娩開始前に比べ、分娩第1期には46%増加し、分娩第2期には約2倍に、児娩出時には約3倍となる。Gréen et al.⁶⁾ の gas chromatography-mass spectrometry を用い測定した値は子宮口開大3cm 以内で0.2ng/ml, 分娩第2期で0.6ng/ml, 児娩出時0.26~0.94ng/ml とほぼ本論文の radioimmunoassay の値と一致する。また分娩後の dhk-PGF_{2α} 値は分娩時の半分以下となっており、この点でも一致をみた。

陣痛と PGF_{2α} の血中値との相関についてはこれまでいくつかの報告がある。Sharma et al.³³⁾, Challis et al.¹⁾ は子宮収縮のピークから15秒~45秒の間に前肘静脈血中の PGF_{2α} の値が最高になることから、子宮収縮の結果 PGF_{2α} が増加すると推定した。一方、陣痛と血中 dhk-PGF_{2α} 値との関係は Gréen et al.⁶⁾ により相関がないと報告されている。本研究でも外測による陣痛曲線と血中 dhk-PGF_{2α} 値との相関は認められなかつた。

Gréen et al.⁶⁾ 及び著者の測定した dhk-PGF_{2α} は8分間の半減期をもつとされているので³¹⁾, その血中値が2~3分間歇で起る陣痛と一致して変化すると考えるのは困難なのかも知れない。

臍帯血中の PGF_{2α} 値についても議論は多い。Craft et al.⁴⁾ は臍帯動脈血の PGF_{2α} 濃度は臍帯静脈血中よりも有意に高く、さらに Challis et al.¹⁾ は臍帯動脈血中の PGF_{2α} 濃度は母体血より有意に高いと報告している。しかし Kinoshita et al.²²⁾ の報告では臍帯血と母体血の間には差がない。PGF_{2α} の代謝物である dhk-PGF_{2α} の臍帯血中値はこれまで報告はなく、本研究により臍帯血中の dhk-PGF_{2α} 値は母体血中値と有意の差がないことが明らかになった。これが dhk-PGF_{2α} の経胎盤移動が非常に速やかであるためなのか、あるいは PGF_{2α} が dhk-PGF_{2α} まで局所(胎児、胎盤等)で急速に代謝されるためなのかは現在の所、不明である。

陣痛開始に伴う羊水中 PGF_{2α} の増加は先述のように各報告^{14) 18) 22) 29)}とも一致しているが、羊水中の dhk-PGF_{2α} 値についての報告は見当たらない。

本研究では分娩時に羊水中 dhk-PGF_{2α} は陣痛開始前より6倍以上増加する。羊水中では PGF_{2α} は代謝されないため¹⁹⁾, dhk-PGF_{2α} の分娩時の上昇は卵膜組織で多量に産生された PGF_{2α} が局所で代謝され、羊水中に貯留した結果と考えられるが、胎盤には Δ^13 -reductase が少ないとの成績もあり、末梢血中からのものが蓄積された可能性もある。

分娩中の母体尿中 PGF_{2α}-MUM は血中 dhk-PGF_{2α} と同様、分娩進行と共に増加を示した。陣痛開始前と分娩12時間以後の PGF_{2α}-MUM 時間排泄量はほぼ等しく、これも血中 dhk-PGF_{2α} の動きと同一傾向を示した。妊娠中の PGF_{2α}-MUM 値について Hamberg¹¹⁾ は分娩が近づいての上昇を認めているが、本研究の結果では PGF_{2α}-MUM の上昇は陣痛発来以後に顕著であり、その変動は血中 dhk-PGF_{2α} よりはるかに大である。なお Hamberg は分娩中の PGF_{2α}-MUM 測定は行っていない。分娩後2時間から12時間までの PGF_{2α}-MUM の高値は分娩中に産生された PGF_{2α} が代謝、排泄されるためだけでなく、分娩後の子宮収縮—後陣痛—も関与していると思われる。

胎盤、子宮筋など局所での PGE, F 産生を観察するために、本研究では組織片を buffer 中で60分の incubation を行い、incubation medium 中の PG 量を測定するという方法をとった。PG は組織の機械的刺激や傷害により速やかに産生、遊離される²⁸⁾ため、組織は出来るだけ傷つけずに試料として用いるのが理想である。また組織の homogenate に PG の標識 precursor を添加し転換実験を行っても、子宮・胎盤組織では内因性の不飽和脂肪酸の pool が大きいため PGE, F への転換率は非常に低く²⁰⁾, PG の産生能推定は難しいとされている。そこで本研究では組織に加わる機械的刺激を小さくするために、homogenate せず細切した組織片を用い、更に preincubation により、機械的刺激の影響を出来るだけ除外した後、基質、co-factor を加えず incubation を行い内因性基質からの PG 産生能を検討した。incub-

ation medium 中に遊離した PG の量が組織の産生能を表わすためには、産生された PG が組織内にはほとんど蓄積されず、かつ代謝されぬことが必要である。Piper and Vane²⁰⁾は肺組織を用いた PG 産生実験で培養液中と組織内の PG 量を測定、比較し、培養液中には PG が著増するのに組織内濃度はほとんど一定であることから、組織で産生された PG は直ちに遊離されると報告した。木下も脱落膜を用いて同様の結果を得ている²³⁾。また子宮筋、羊膜、脱落膜とも PG の代謝能は比較的小さいとされている¹⁹⁾²⁰⁾。以上より本研究の方法により胎盤、子宮筋などの組織の PG 産生能は測定可能と考えられる。

妊娠・分娩時の子宮・胎盤組織の PG 産生能についての報告はあるが、結論は報告者によつて異なり統一的ではない⁹⁾¹⁷⁾²⁰⁾²³⁾³⁵⁾。

Mitchell et al.²⁶⁾は羊膜、絨毛膜、脱落膜の superfusion を行い、陣痛のない帝王切開例と自然分娩例の各組織の PGE, F 産生を比較している。彼等は各組織の PGE, F 産生量は帝王切開例と自然分娩例との間に差はないが、羊膜の PGE 産生は他の組織より高く、かつ羊膜の PGE 産生は PGF の 10倍以上であると報告している。但し子宮筋の PGE, F 産生実験は行っていない。Mitchell et al. の報告と著者の結果を比較すると、羊膜、脱落膜とも PGF 産生量はほぼ同じであるが、PGE は著者の値は約10分の1である。この差の生じた原因は明らかではない。この点を除くと、自然分娩例の脱落膜の PGF 産生は著者の結果でも陣痛発来前の帝王切開例のものと差はない(表6)ので、著者と Mitchell et al. の結果はおおむね一致している。

本研究により PGF は分娩進行時に子宮筋、脱落膜で産生が増加し、特に子宮筋の PGF 産生は大であることが認められた。しかし陣痛の有無による PGE 産生の変化は子宮筋、羊膜、脱落膜のいずれにも観察されなかつた。

これは血中 dhk-PGF_{2α}, 尿中 PGF_{2α}-MUM, 及び羊水中の PGF_{2α}, dhk-PGF_{2α} が分娩進行と共に

上昇したという成績を裏付けるものであり、また PGE 産生量の変動がなかつたことは、分娩進行に伴う羊水中の PGE の上昇は認められないとの Kinoshita et al.²²⁾の報告と合致する。

以上、ヒト分娩時に PGF_{2α} の顕著な産生増加が主として子宮筋で起つていることが判明した。強力な子宮収縮作用を持つ PGF_{2α} の増加が陣痛の原因であるのか、それとも陣痛の結果であるのかは現在の所はまだ不明であるが、ヒト分娩を進行させる因子として PGF_{2α} が重要な役割を演じていることは充分推定される。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った東京大学産科婦人科学教室坂元正一教授、ならびに終始御指導をいただいた佐藤和雄助教授に深謝致します。なお本論文の主旨は第28回(松本)、第29回(秋田)、第31回(東京)の日本産科婦人科学会学術講演会にて発表した。

文 献

1. Challis, J.R.G., Osathanondh, R., Ryan, K.J. and Tulchinsky, D.: Maternal and fetal plasma prostaglandin levels at vaginal delivery and cesarean section. *Prostaglandins*, 6: 281, 1974.
2. Christ, E.J. and Dorp, D.A.V.: Comparative aspects of prostaglandin biosynthesis in animal tissues. *Biochim. Biophys. Acta*, 270: 537, 1972.
3. Cornette, J.C., Harrison, K.L. and Kirton, K.T.: Measurement of prostaglandin F_{2α} metabolites by radioimmunoassay. *Prostaglandins*, 5: 155, 1974.
4. Craft, I.L., Scrivener, R. and Dewhurst, C.J.: Prostaglandin F_{2α} levels in maternal and fetal circulations in late pregnancy. *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 80: 616, 1973.
5. Gréen, K. and Granström, E.: Literature data on endogenous levels of prostaglandins in humans measured by bioassay, radioimmunoassay and gas chromatography-mass spectrometry. In *Prostaglandins and Fertility Control 3*. (ed. S. Bergstrom), 55. WHO Research and Training Centre on Human Reproduction, Karolinska Institute, 1973.
6. Gréen, K., Bygdeman, M., Toppozada, M. and Wiquist, N.: The role of prostaglandin F_{2α} in human parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 120: 25, 1974.
7. Granström, E. and Samuelsson, B.: On the metabolism of prostaglandin F_{2α} in female

- subjects. *J. Biol. Chem.*, 246: 5254, 1971.
8. *Granström, E.*: On the metabolism of prostaglandin F in female subjects. Structures of two metabolite in blood. *Eur. J. Biochem.*, 27: 462, 1972.
 9. *Gustavii, B.*: Human decidua and uterine contractility. In the Fetus and Birth (ed. J. Knight and M. O'Conner), 343. Elsevier, Excerpta Medica, North Holland, Amsterdam, 1977.
 10. *Guttierez-Cernosek, R.M., Zuckerman, Z. and Levine, L.*: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ levels in sera during human pregnancy. *Prostaglandins*, 1: 331, 1972.
 11. *Hamberg, M.*: Quantitative studies on prostaglandin synthesis in man III. Excretion of the major urinary metabolite of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and $F_{2\alpha}$ during pregnancy. *Life Sci.*, 14: 247, 1974.
 12. *Hennam, J.F., Johnson, D.A., Newton, J.R. and Collins, W.P.*: Radioimmunoassay of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in peripheral venous plasma from men and women. *Prostaglandins*, 5: 531, 1974.
 13. *Hertelendy, F., Woods, R. and Jaffe, B.M.*: Prostaglandin E levels in peripheral blood during labor. *Prostaglandins*, 3: 223, 1973.
 14. *Hiller, K., Calder, A.A. and Embrey, M.P.*: Concentrations of prostaglandin F_2 in amniotic fluid and plasma in spontaneous and induced labors. *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 81: 257, 1967.
 15. *Hilary, C.B. and Pharm, B.*: Serum $PGF_{2\alpha}$ levels during late pregnancy, labour and the puerperium. *Prostaglandins*, 2: 185, 1972.
 16. *Jubiz, W.*: Physiologic role of prostaglandins of the E (PGE), F (PGF) and AB (PGAB) groups. Estimation by radioimmunoassay in unextracted human plasma. *Prostaglandins*, 2: 471, 1972.
 17. *Karim, S.M.M. and Devlin, J.*: Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour. *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 74: 230, 1967.
 18. *Keirse, M.J.N.C., Flint, A.P.C. and Turnbull, A.C.*: F prostaglandins in amniotic fluid during pregnancy and labour. *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 81: 131, 1974.
 19. *Keirse, M.J.N.C. and Turnbull, A.C.*: Metabolism of prostaglandins within the pregnant uterus. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 82: 887, 1975.
 20. *Keirse, M.J.N.C. and Turnbull, A.C.*: The fetal membranes as a possible source of amniotic fluid prostaglandins. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 83: 146, 1976.
 21. *Keirse, M.J.N.C., Hicks, B.R. and Turnbull, A.C.*: Prostaglandin dehydrogenase in the placenta before and after the onset of labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 86: 152, 1976.
 22. *Kinoshita, K., Satoh, K. and Sakamoto, S.*: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ and E_1 in plasma and amniotic fluid during human pregnancy and labor. *Endocrinol. Jap.*, 24: 155, 1977.
 23. *Kinoshita, K., Satoh, K. and Sakamoto, S.*: Biosynthesis of prostaglandin in human decidua, amnion, chorion and villi. *Endocrinol. Jap.*, 24: 343, 1977.
 24. *Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.*: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193: 265, 1951.
 25. *MacDonald, P.C., Schultz, F.M., Gant, N.F., Jimenez, J.M., Duehhoelter, J.H., Pritchard, J.A., Porter, J.C. and Johnston, J.M.*: Initiation of human parturition I. Mechanism of action of arachidonic acid. *Obstet. Gynecol.*, 44: 629, 1974.
 26. *Mitchell, M.D., Bibby, J., Hicks, B.R. and Turnbull, A.C.*: Specific production of prostaglandin E by human amnion in vitro. *Prostaglandins*, 15: 377, 1978.
 27. *Ohki, S., Nishigaki, Y., Imaki, K., Kurono, M., Hirata, F., Hanyu, T. and Nakazawa, N.*: The levels of main urinary metabolite of prostaglandin $F_{1\alpha}$ and $F_{2\alpha}$ in human subjects measured by radioimmunoassay. *Prostaglandins*, 12: 181, 1976.
 28. *Piper, P.J. and Vane, J.R.*: The release of prostaglandins from lung and other tissues. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 180: 363, 1971.
 29. *Salmon, J.A. and Amy, J.J.*: Levels of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in amniotic fluid during pregnancy and labour. *Prostaglandins*, 4: 523, 1973.
 30. *Samuelsson, B., Granström, E., Gréen, K. and Hamberg, M.*: Metabolism of prostaglandins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 180: 138, 1971.
 31. *Samuelsson, B.*: Quantitative aspects on prostaglandin synthesis in man. *Adv. Biosci.*, 9: 7, 1973.
 32. *Samuelsson, B.*: Methods for determination of prostaglandin formation in man. In *Prostaglandins and Fertility Control 3*, (ed. S. Bergström). 55. WHO Research and Training Centre on Human Reproduction, Karolinska Institute, 1973.
 33. *Sharma, S.L., Hibbard, B.M., Hamlett, J.D. and Fitzpatrick:* Prostaglandin $F_{2\alpha}$ concentrations in peripheral blood during the first stage of normal labor. *Brit. Med. J.*, 1: 709, 1973.
 34. *Speroff, L. and Ramwell, P.W.*: Prostaglandins in reproductive physiology. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 107: 1111, 1970.
 35. *Williman, E.A. and Collins, W.P.*: Distribution of prostaglandin E_2 and $F_{2\alpha}$ within the fetoplacental unit throughout human pregnancy. *J. Endocrinol.*, 69: 413, 1976.

(No. 4714 昭55・6・6 受付)